

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Igor Guljašević

ZAKONODAVNI OKVIR I ZNANSTVENA MJERILA
ZA OCJENU MEĐUSOBNE ZAMJENJIVOSTI LIJEKOVA

Specijalistički rad

Zagreb, 2017.

PSS studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: doc. dr. sc. Suzana Mimica-Matanović, dr. med., spec. klinički farmakolog

Specijalistički rad obranjen je dana 21. prosinca 2017. godina na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Vesna Bačić-Vrca, mr. pharm., spec.
2. doc. dr. sc. Suzana Mimica-Matanović, dr. med., spec.
3. doc. dr. sc. Ivan Pepić, mr. pharm.

Rad ima 95 listova.

Ovaj rad je izrađen je u HALMED-u pod vodstvom doc.dr.sc. Suzane Mimice Matanović te uz podršku kolegica i kolega iz Odsjeka za ocjenu sigurnosti i djelotvornosti lijekova.

Velika hvala kolegici Tatjani Tadić na pomoći kod prijevoda.

Sažetak

Cilj istraživanja

Cilj ovog rada je dati strukturirani pregled hrvatskog i europskog pravnog okvira, znanstvenih mjerila i različitih praksi na području zamjenjivosti lijekova. Takav pregled može pomoći u identificiranju relevantnih mjerila koja bi trebala biti ugrađena u smjernice za ocjenu međusobne zamjenjivosti lijekova u RH (Republici Hrvatskoj). Ovo istraživanje nastoji sistematizirati relevantne kriterije koji mogu osigurati jednostavnu, dosljednu i klinički relevantnu ocjenu međusobne zamjenjivosti lijekova u okvirima pojma generičke supstitucije.

Materijali i metode

Metode istraživanja u svrhu izrade ovog rada oslanjaju se na pretragu dostupne relevantne literature, od objavljenih znanstvenih radova, preko znanstvenih i stručnih smjernica do direktiva, zakona i pravilnika. Kao izvor relevantnih informacija o konkretnim praksama generičke supstitucije poslužile su mrežne stranice regulatornih tijela u i izvan EU.

U radu je opisana struktura europskog zakonodavnog okvira i konzistentnost hrvatskih pravnih normi u području regulacije tržišta lijekova. Opisani su glavni postulati *Direktive 2001/83/EZ* te hrvatski *Zakon o lijekovima* i *Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet* sa aspekta zamjenjivosti lijekova.

Pregled znanstvenih mjerila za ocjenu međusobne zamjenjivosti lijekova u radu je podijeljen u tri temeljne kategorije: regulatorna, farmaceutska i klinička mjerila.

Regulatorna mjerila oslanjaju se prije svega na zakonsku osnovu temeljem koje je lijek dobio odobrenje za stavljanje u promet, čime je u velikoj mjeri definiran opseg i sadržaj kliničke dokumentacije lijeka. Pregled regulatornih mjerila uključuje definiranje pojmova generičkog i referentnog lijeka, uz osvrt na razdoblje zaštite podataka, važnost javnih informacija o lijeku, problematiku imenovanja lijekova te određivanje načina izdavanja lijeka.

Farmaceutska mjerila zamjenjivosti lijekova uključuju sve osobine kakvoće lijeka koje imaju utjecaja na njegovu djelotvornost i sigurnost primjene: svojstva djelatne tvari, pomoćnih tvari i formulacije lijeka, zatim farmaceutski oblik, jačinu, put i način primjene te fizičke osobine lijeka. Farmaceutska mjerila zamjenjivosti uključuju i podatke o roku valjanosti lijeka, uvjetima čuvanja, zatim veličinu i izgled pakiranja lijeka, odnosno osobine spremnika i opremu pakiranja lijeka.

Klinička mjerila odnose se prije svega na razinu dokaza kojima je potvrđena terapijska ekvivalencija dvaju lijekova sadržana u kliničkoj dokumentaciji lijeka. U kontekstu generičke supstitucije opisani su temeljni postulati na kojima počiva paradigma bioekvivalencije kao surogata za dokaz terapijske ekvivalencije. Dat je osvrt na temeljne primjedbe dizajnu ispitivanja bioekvivalencije, odnosno interpretaciji njegovih rezultata. Analizirane su posljedice individualne i populacijske varijabilnosti na farmakokinetičke osobine i terapijski odgovor. Identificirane su najznačajnije skupine lijekova za koje je potreban poseban pristup prilikom ocjene dokaza moguće zamjenjivosti.

Pažnja u radu posvećena je obrazloženju pojmova kojima se definiraju odnosi između lijekova, poput *esencijalne sličnosti*, *farmaceutske i terapijske ekvivalentnosti*, odnosno *farmaceutske i terapijske alternative*, zatim pojmova *zamjenjivosti*, *supstitucije*, *propisivosti* i drugih. Praksa je pokazala da se ovi pojmovi u različitim znanstvenim i regulatornim domenama ne koriste uvijek jednoznačno.

Završni dio rada bavi se pitanjima iskustava i praksi u procesu propisivanja, izdavanja i supstitucije lijekova. Analizirani su različiti aspekti pojmova dobre prakse propisivanja i dobre prakse izdavanja lijekova i njihov utjecaj na proces generičke supstitucije. Dat je sažeti pregled europskih i vaneuropskih iskustava i praksi generičke supstitucije u visoko razvijenim zdravstvenim sustavima. Prezentirani su zaključci strukovnih i akademskih ustanova o glavnim preprekama i ograničenjima u organizaciji i praksi generičke supstitucije.

Rezultati

Unutar jedinstvenog pravno-zakonodavnog, znanstveno-stručnog i gospodarskog prostora postoji varijabilnosti u ocjeni terapijske ekvivalentnosti u smislu mogućnosti za generičku supstituciju. Usprkos varijabilnosti u pristupu i metodama, temeljna mjerila stručne ocjene ne variraju značajno.

Nacionalna regulatorna tijela identificirana su kao relevantna za kompetentnu, dosljednu i nepristranu ocjenu međusobne zamjenjivosti lijekova. U definiranju pristupa i metoda organizacije generičke supstitucije trebaju sudjelovati zdravstvene vlasti koje imaju uvid u (i odgovornost za) specifične okolnosti organizacije zdravstvenog sustava i učinkovitost njegovih ključnih čimbenika.

Identificirani su ključni čimbenici procesa generičke supstitucije – *regulatorno tijelo*, *liječnik*, *ljekarnik* i *bolesnik* – te njihova komplementarna uloga u tom procesu.

Lijekovi, populacije i patološka stanja kod kojih bioekvivalntnost ima ograničenu vrijednost u smislu dokaza terapijske ekvivalntnosti su identificirana te ih je potrebno ugraditi u mjerila za ocjenu zamjenjivosti lijekova.

Zaključak

Generička supstitucija je motivirana prije svega farmakoekonomskim čimbenicima, no ocjena mogućnosti zamjene dvaju lijekova mora se temeljiti prije svega na ocjeni njihove djelotvornosti i sigurnosti primjene. Usprkos varijabilnosti u pristupu i metodama, temeljna mjerila ocjene zamjenjivosti u razvijenim zdravstvenim sustavima ne variraju značajnije.

Hipoteza rada: *sintezom postojećih znanstvenih kriterija moguće je relevantno procijeniti međusobnu zamjenjivost dvaju ili više lijekova koji su dobili odobrenje za stavljanje u promet na temelju već poznatih podataka o njihovoj kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti primjene*, mora biti odbačena jer ne vrijedi u svakom pojedinom slučaju.

Iskustva pokazuju da je za mnogo lijekova ipak moguće relevantno utvrditi mogućnost njihove zamjene temeljem postojećih podataka sadržanih u dokumentaciji lijeka. Promatrajući hipotezu ovog istraživanja kroz prizmu ekonomske učinkovitosti liječenja, svaka situacija u kojoj je takva procjena moguća je značajan doprinos kvaliteti i učinkovitosti zdravstvenog sustava u cjelini.

Summary

Objectives

The research objective is to present a structured review of Croatian and European legislative framework, scientific criteria and different practices in the pharmaceutical products interchangeability domain. Such review can help to identify relevant criteria, which should be integrated into guideline for assessment interchangeability of pharmaceuticals in Croatia. This review research has intended to systematize relevant criteria that can ensure straight-forward, coherent and clinically relevant evaluation of therapeutic interchangeability within the definition of the term *generic drug substitution*.

Materials and methods

Research methods in this paper rely on the research of accessible literature, from published scientific papers, scientific and expert guidelines, to directives, laws and regulations. Web sites of EU as well as non-EU regulatory institutions were used as a source of relevant information on exact practices of generic substitution.

The structure of EU legal framework was described as well as consistency of Croatian legal norms in regulating pharmaceuticals market. Main premises of *2001/83/EZ Directive* and also Croatian *Law on medicines* and *Ordinance on approval of marketing authorization for medicinal products* from the aspect of generic drug substitution were described.

The scientific criteria review for assessment interchangeability of pharmaceuticals was divided into three fundamental categories: regulatory, pharmaceutical and clinical criteria.

The regulatory criteria depend, first of all, on legal base of the marketing authorization for pharmaceutical product, which largely defines the extent and content of clinical documentation of the drug. The review of regulatory criteria includes the definition of terms *generic drug product* and *reference drug product* with retrospection on data exclusivity period of original drugs, the importance of public available information on medicinal products, the issues of naming medicinal products and designation of prescription status.

Pharmaceutical criteria on generic drug substitution include all characteristics of drug quality that have influence on its efficacy and safety: API (active pharmaceutical ingredient) characteristics, excipients and drug formulation characteristics, its pharmaceutical form, strength, routes and ways of administration and physical characteristics of the drug. Pharmaceutical criteria on generic drug substitution also include data on shelf life, conditions for storage, the package size and specifications of container.

Clinical criteria relate to the level of proof for the therapeutic equivalence between medicinal products which is presented in clinical documentation. In the context of generic substitution the fundamental postulates of bioequivalence paradigm were described as a surrogate of the therapeutic equivalence evidence. The basic remarks on investigation of bioequivalence design, and interpretation on its results, is presented as a retrospective view. The consequences of individual and population variability on pharmacokinetic properties and therapeutic response were analyzed. The most significant groups of medicines that need special approach during evaluation of possible interchangeability were identified.

The terms which define relations between medicinal products such as *essential similarity*, *pharmaceutical* and *therapeutic equivalence*, *pharmaceutical* and *therapeutic alternative*, and also terms such as *interchangeability*, *substitution*, *prescribability* were described. Practice has shown that these terms do not always have an identical use in scientific and regulatory domains.

In conclusion, this paper engages in practice experience issues in process of prescribing, dispensing and substitution of medicines. Different aspects of good prescribing practice and good dispensing practice of medicinal products and their influence on generic substitution process were analyzed. Concise review of European and non-European experiences and practices of generic substitution in highly developed healthcare systems was described. The conclusions of professional associations and academic institutions on obstacles and limitations of organization and practice in generic drug substitution were presented.

Results

Within unique legislative, scientific and economic area variability in therapeutic equivalence evaluations for possible generic substitution can be found. In spite of the approach and methods variability, fundamental criteria for expert assessment do not differ significantly.

National regulatory agencies were identified as relevant for competent, coherent and unbiased evaluation of interchangeability of medicines. Healthcare authorities should take part in defining approach and methods for organization of generic substitution providing they have got an insight (and responsibility) for the specific circumstances in the healthcare system organization and efficiency of their key factors.

Key factors of the generic substitution process – regulatory institution, physician, pharmacist and patient – and their complementary role in this process were identified.

Medications, populations and pathological conditions with limited value of bridging therapeutic equivalence by proof of bioequivalence were identified and they should be integrated into criteria for evaluation of interchangeability.

Conclusion

Generic substitution is motivated, first of all, with pharmacoeconomic factors, but evaluation of possibility to interchange two medicinal products must be founded on their efficacy and safety evaluation. In spite of variability in approach and methods, cardinal principles in assessment of interchangeability in developed healthcare systems do not differ significantly.

Hypothesis: by synthesis existing scientific criteria relevant evaluation of interchangeability of two or more medicinal products that have marketing authorization is possible based on already established data on their quality, efficacy and safety, must be rejected for not being applicable in every specific case.

However, the experience shows that in many cases it is possible relevantly to establish the possibility of substitution based on existing data. By observing paper hypothesis through the prism of the economic efficacy of the treatment, every situation in which this evaluation is possible makes a significant contribution to quality and efficiency of whole healthcare system.

Sadržaj

1.	UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1.	Uvod.....	2
1.2.	Lijekovi u javnom zdravstvu.....	3
1.3.	Razvoj generičkih lijekova	4
1.4.	Terapijska i generička supstitucija.....	7
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA	9
3.	MATERIJALI I METODE	11
3.1.	Zakonodavni okvir za upravljanje prometom lijekova	12
3.1.1.	Struktura zakonodavnog okvira	12
3.1.2.	Direktiva 2001/83/EZ.....	13
3.1.3.	Zakon o lijekovima i Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet	14
3.1.4.	Znanstvene smjernice	15
3.1.5.	Znanstveni savjet.....	16
3.2.	Regulatorna mjerila zamjenjivosti lijekova.....	16
3.2.1.	Zakonske osnove odobrenja za stavljanje lijeka u promet	17
3.2.1.1.	Lijek sa cjelovitom dokumentacijom	17
3.2.1.2.	Lijek sa skraćenom dokumentacijom.....	19
3.2.2.	Referentni lijek.....	20
3.2.3.	Razdoblje zaštite podataka	22
3.2.4.	Patentna zaštita.....	22
3.2.5.	Informacije o lijeku	23
3.2.6.	Naziv lijeka	25
3.2.7.	Propisivanje i izdavanje lijekova.....	26
3.3.	Farmaceutska mjerila zamjenjivosti lijekova.....	27
3.3.1.	Djelatna tvar lijeka.....	27
3.3.2.	Pomoćne tvari i formulacija lijeka.....	30

3.3.3.	Farmaceutski oblik, jačina i put primjene lijeka	31
3.3.4.	Fizičke osobine lijeka	33
3.3.5.	Rok valjanosti i uvjeti čuvanja lijeka.....	34
3.3.6.	Označavanje lijeka.....	35
3.3.7.	Pakiranje lijeka	35
3.3.7.1.	Spremnik i oprema lijeka.....	35
3.3.7.2.	Veličina pakiranja lijeka.....	36
3.3.7.3.	Izgled pakiranja lijeka	36
3.4.	Klinička mjerila zamjenjivosti lijekova	38
3.4.1.	Dokaz terapijske ekvivalencije.....	38
3.4.2.	Intraindividualna i interindividualna varijabilnost	39
3.4.3.	Bioekvivalencija.....	39
3.4.3.1.	Fizikalno-kemijska osnova ispitivanja bioekvivalencije.....	40
3.4.3.2.	Odnos bioraspoloživosti i učinka	41
3.4.3.3.	Model sistemske ekspozicije.....	42
3.4.3.4.	Biostatistički model.....	43
3.4.3.5.	Interpretacija rezultata.....	43
3.4.3.6.	Izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije.....	45
3.4.3.7.	Bioekvivalencija i generička supstitucija	46
3.4.4.	Posebne skupine lijekova	47
3.4.4.1.	Lijekovi uske terapijske širine	49
3.4.4.1.1.	Lijekovi kritične primjene.....	51
3.4.4.1.2.	Lijekovi kritične doze	52
3.4.4.1.3.	Lijekovi kritične bioraspoloživosti	52
3.4.4.2.	Lijekovi koji se primjenjuju lokalno i djeluju lokalno	52
3.4.4.3.	Biološki i bioslični lijekovi	55
3.4.4.4.	Fiksne kombinacije doza.....	57
3.4.4.5.	Lijekovi s prilagođenim oslobađanjem	57

3.4.4.6.	Antibiotici	57
3.4.4.7.	Imunosupresivi.....	58
3.4.4.8.	Antiepileptički lijekovi.....	58
3.5.	Iskustva i prakse propisivanja, izdavanja i supstitucije lijekova.....	59
3.5.1.	Pravila dobre prakse	59
3.5.1.1.	Dobra praksa propisivanja lijeka.....	59
3.5.1.2.	Dobra praksa izdavanja lijeka	61
3.5.2.	Prakse regulatornih tijela.....	63
3.5.2.1.	Prakse regulatornih tijela u Europskoj uniji	63
3.5.2.1.1.	Generička supstitucija u Irskoj.....	64
3.5.2.1.2.	Generička supstitucija u Španjolskoj	64
3.5.2.2.	Generička supstitucija u SAD	65
3.5.2.3.	Generička supstitucija u Kanadi.....	68
3.5.2.4.	Generička supstitucija u Australiji	68
3.5.3.	Prepreke i ograničenja u praksi generičke supstitucije.....	68
4.	RASPRAVA	71
4.1.	Čimbenici generičke supstitucije	72
4.2.	Mjerila zamjenjivosti lijekova.....	73
5.	ZAKLJUČAK.....	76
6.	LITERATURA	78
7.	PREGLED AKRONIMA I POJMOVA.....	90
8.	ŽIVOTOPIS.....	94

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Uvod

Paket regulatornih dokumenata koji uređuju tržište lijekova u Europskoj uniji (EU) donesen je na razini Europske komisije, uz znanstvenu potporu Europske agencije za lijekove (EMA). Nacionalno zakonodavstvo država članica EU mora u potpunosti biti usklađeno s europskim regulatornim dokumentima. Svega je nekoliko područja regulacije tržišta lijekova izuzetih iz zajedničkog europskog regulatornog okvira i prepuštenih u potpunosti odlučivanju na državnoj razini, kao npr. određivanje cijena lijekova, određivanje načina propisivanja i izdavanja lijekova ili određivanje mogućnosti zamjene propisanih lijekova u smislu generičke supstitucije. Za ova izuzeća postoji nekoliko utemeljenih razloga a jedan od važnijih je heterogenost u strukturi, organizaciji, standardima i učinkovitosti zdravstvenih sustava država članica. Određivanje cijene lijekova je gotovo u potpunosti ekonomska kategorija regulacije prometa lijekovima, stoga je u domeni odlučivanja onih državnih tijela koja su odgovorna za funkcioniranje zdravstvenog sustava u cjelini. Način propisivanja i izdavanja lijeka te generička supstitucija lijekova, iako imaju ekonomsku komponentu, prije svega su stručne farmaceutske i medicinske kategorije jer se oslanjaju na znanstveno-stručnu ocjenu njihove kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti.

Postupak zamjene propisanih lijekova motiviran prije svega farmakoekonomskim razlozima, stoga znanstveno-stručna ocjena u ovoj domeni mora biti lišena bilo kakvog upliva onih čimbenika koji prometom lijekova ostvaraju profit (trgovačka društva) ili uštedu (osiguravajući fondovi, državni proračun) te su u tom kontekstu u očitom sukobu interesa. Farmaceutski i medicinski kriteriji za ocjenu zamjenjivosti lijekova temelje se na znanstvenim spoznajama ugrađenim u zajednički europski regulatorni okvir, pa su nacionalna regulatorna tijela najlogičniji izbor za kompetentnu, dosljednu i nepristranu ocjenu. U Republici Hrvatskoj (RH) to je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Temeljem odredbi Zakona o lijekovima (Narodne novine br. 76/13 i 90/14)⁽¹⁾ HALMED je obavezan objaviti popis međusobno zamjenjivih lijekova, dok mjerila za utvrđivanje međusobne zamjenjivosti lijekova pravilnikom propisuje nadležni ministar.

Hrvatska je u ovom trenutku u naročitom položaju u odnosu na ostale članice Europske unije u pogledu regulacije tržišta lijekova. Nedavnim stupanjem u članstvo EU i ugradnjom europskog pravnog okvira u nacionalno zakonodavstvo, Republika Hrvatska se obavezala tijekom višegodišnjeg prijelaznog razdoblja provesti vrlo složen postupak nadogradnje dokumentacije svih lijekova odobrenih u RH prije pristupanja Europskoj uniji. Tijekom pristupnih pregovora između RH i EU to je bio neizbježan uvjet kako bi se kroz ponovnu provjeru dokumentacije lijeka prema EU standardima potvrdilo da svi lijekovi u prometu zadovoljavaju jednako visoke standarde kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti. Prijelazni period za nadogradnju dokumentacije treba biti dovršen do 1. srpnja 2017. godine. Sa stanovišta ocjene međusobne zamjenjivosti lijekova prema usvojenim europskim

regulatornim i znanstvenim standardima, takva ocjena se za neki lijek može relevantno provesti samo ukoliko je njegova dokumentacija u navedenom smislu nadograđena.

Ovaj rad nastoji dati pregled europskog regulatornog okvira, znanstvenih kriterija kao i nacionalnih praksi na području ocjene zamjenjivosti lijekova u smislu generičke supstitucije.

1.2. Lijekovi u javnom zdravstvu

Lijek je svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi, odnosno svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze.⁽¹⁾

Lijekovi su jedna od stožernih sastavnica javne djelatnosti pružanja zdravstvene zaštite. U okviru gospodarskih odnosa uređenih na principima privatnog poduzetništva i slobodnog tržišta, lijekovi su svedeni na robu koju odlikuje mnogo specifičnih osobina. Tržište lijekova je kompleksni sustav koji uključuje dinamičke međuodnose velikog broja sudionika: bolesnika, liječnika, ljekarnika, proizvođača, nositelja odobrenja za stavljanje u promet, veletrgovina, osiguravajućih fondova, regulatornih tijela, ministarstava, medija, znanstvenih i akademskih ustanova. Regulacijom tržišta lijekova nacionalne vlade moraju voditi računa o temeljnim ciljevima zdravstvene politike: zaštititi javnog zdravlja uz osiguranje dostupnosti kvalitetnih, sigurnih i djelotvornih lijekova. S druge strane, one moraju ograničiti prekomjernu potrošnju zdravstvenog sektora radi osiguranja stabilnosti proračuna, dok istodobno moraju štititi i interese farmaceutske industrije radi zaštite njihovih kapaciteta za ulaganja u razvoj novih lijekova, a što je opet u cilju osiguranja kvalitete i učinkovitosti javnog zdravstva.⁽²⁾

Dok je s pozicije zdravstvene ekonomije kvalitetno zdravstvo ono koje je učinkovito u okviru limitiranih financijskih resursa (engl. *cost-effective*), sa stanovišta liječnika i bolesnika kvalitetno zdravstvo je ono koje osigurava odgovarajuće liječenje bez obzira na njegovu cijenu. Promatrajući tržište lijekova kroz prizmu ekonomske znanosti, njegova struktura je jedinstvena i na njega se ne mogu primijeniti mnogi klasični principi ekonomije koji djelotvorno reguliraju takozvana idealna tržišta. Ta jedinstvenost tržišta lijekova odnosi se na oba njegova temeljna čimbenika: ponudu i potražnju. Na strani ponude specifičnosti tog tržišta su principi patentne zaštite, kompleksnost i dugotrajnost postupka razvoja lijeka i dobivanja odobrenja za stavljanje u promet, te snažna stimulacija odanosti robnim markama (engl. *brand loyalty*). Na strani potražnje postoji četveroslojna struktura međuovisnih čimbenika: liječnik – propisivač lijeka, ljekarnik – izdavač lijeka, bolesnik – potrošač lijeka i zdravstveni fond – platilac lijeka.⁽²⁾

Temeljem navedenog može se zaključiti da promet lijekova posjeduje inherentne strukturne osobine radi kojih postoje opravdani prijedlozi o potrebi njegove snažnije regulacije⁽³⁾, odnosno njegovog izmještanja iz okvira i normi slobodnog tržišta.⁽⁴⁾ Međutim, načela slobode tržišta ugrađena su u stožerni dokument EU kojim se regulira promet lijekova: Direktivu 2001/83/EZ⁽⁵⁾ (u daljnjem tekstu: Direktiva). Članice EU svoja su nacionalna zakonodavstva u potpunosti obavezna uskladiti s ovim dokumentom, te time omogućiti jedinstveni pravno-zakonodavni, znanstveno-stručni i gospodarski prostor za razvoj, proizvodnju, promet i potrošnju lijekova.

U takvom društveno-ekonomskom okružju pronalaženje jednako djelotvorne, sigurne i ekonomski isplativije terapijske alternative predstavlja temeljni motivacijski čimbenik za ispitivanje mogućnosti zamjene lijekova ali istodobno i značajan medicinski i etički izazov.

Tablica 1. Suprotstavljeni interesi farmaceutskih politika. Tablica u izvoru⁽²⁾ sadrži pojednostavljeni popis, bez navođenja prioriteta, u odnosu na originalni rad.⁽¹⁰⁵⁾

Politika zdravstvene zaštite	Industrijska politika	Politika javnog zdravlja
<ul style="list-style-type: none"> • smanjenje troškova i poboljšanje učinkovitosti zdravstvene zaštite i skrbi • ekonomični lijekovi • upravljanje odnosom liječnika i bolesnika prema lijekovima • promocija generičke supstitucije • unapređenje propisivanja • osiguranje dostupnosti lijekova 	<ul style="list-style-type: none"> • promocija lokalnih R&D kapaciteta • zaštita intelektualnog vlasništva • podrška lokalnoj znanstvenoj zajednici • stvaranje i očuvanje radnih mjesta • promocija malog i srednjeg poduzetništva • doprinos pozitivnom trgovinskom balansu • održavanje akademske istraživačke baze 	<ul style="list-style-type: none"> • sigurni lijekovi • proizvodi visoke kakvoće • učinkoviti tretmani • inovativni postupci liječenja • pristup bolesnika lijekovima

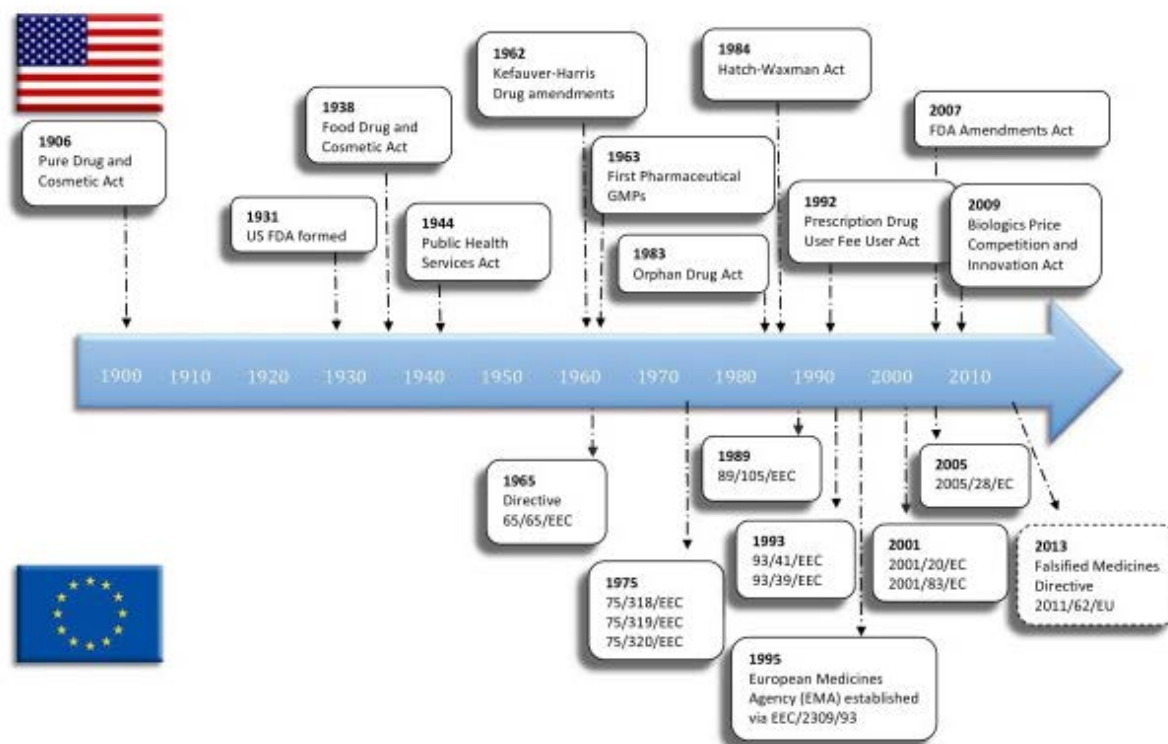
1.3. Razvoj generičkih lijekova

Početak razvoja generičkih lijekova seže u prošlost gotovo jedno stoljeće. Dvadesetih godina prošlog stoljeća tvrtka Bayer, koja je proizvela originalni oblik acetilsalicilatne kiseline, Aspirin, žestoko se borila da generičke verzije toga lijeka zadrži izvan prometa. Tvrtka je izgubila pravnu bitku i potrošači su dobili na izbor široku paletu generičkih verzija Aspirina. Danas su generički lijekovi široko dostupni, a njihov promet strogo reguliran.

Napredak u regulaciji tržišta lijekova u tim ranim danima farmacije odvijao se stupnjevito, vrlo često kao posljedica masovnih tragičnih događaja koji su im prethodili. Do prije nešto više od pedeset godina farmaceutske tvrtke mogle su plasirati novi lijek na tržište s mnogo manje prethodnih ispitivanja nego što je to potrebno danas. Stvarno ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka u tom periodu odvijalo se tek nakon što je lijek došao na tržište. Opasnost takvog pristupa postala je tragično jasna kada je 1961. godine sedativ talidomid uzrokovao tisuće teških prirođenih malformacija u novorođenčadi majki koje su ga uzimale tijekom trudnoće.⁽⁶⁾

Nakon talidomidske krize, američka FDA (engl. *Food and Drug Administration*) je 1962. godine revidirala američki savezni zakon o regulaciji tržišta lijekova iz 1938. godine. Zakon je pooštrio odredbe koje se odnose na obavezu ispitivanja lijekova, te su proizvođači prije dobivanja dozvole za puštanje lijeka u promet morali dokazati njegovu djelotvornost i sigurnost primjene. Ove odredbe odnosile su se na sve nove lijekove, originalne i generičke, što je znatno usporilo dolazak novih generičkih lijekova na tržište. Svaki je novi generički lijek trebao proći kroz identičan razvojni program kao i originalni lijek s novom djelatnom tvari. Štoviše, tvrtke su morale čekati istek razdoblja zaštite podataka (engl. *data exclusivity period*) originalnog lijeka kako bi započele razvoj generičkog lijeka. Do 1983. godine u SAD je samo 35% najprodavanijih originalnih lijekova kojima je isteklo razdoblje zaštite podataka imalo generičku konkurenciju na tržištu.⁽⁷⁾

Situacija se u SAD-u radikalno promijenila 1984. godine s donošenjem novog zakona kojim se regulira tržište lijekova. Ovaj zakon omogućio je mnogo jednostavniji dolazak generičkih lijekova na tržište. Farmaceutske tvrtke dobile su mogućnost za podnošenje takozvanih skraćenih zahtjeva za davanje odobrenja (engl. *Abbreviated New Drug Application*, ANDA). Sukladno tome zakonu, nije bilo potrebno provoditi pretklinička i klinička ispitivanja generičkog lijeka. Umjesto toga, bilo je potrebno dokazati bioekvivalentnost generičkog s već odobrenim originalnim lijekom u manjem farmakokinetском kliničkom ispitivanju, najčešće u zdravih ispitanika. Ovim zakonom skraćeno je razdoblje zaštite podataka originalnog lijeka, a tvrtke su mogle započeti razvoj generičkog lijeka prije isteka tog perioda. Unutar jedne godine od stupanja spomenutog zakona na snagu, FDA je zaprimila više od 1000 zahtjeva za davanje odobrenja novim generičkim lijekovima.⁽⁷⁾ Time je prijedjen veliki razvojni put farmacije od pojave prvih generičkih verzija Aspirina na policama ljekarni, a navedene promjene dramatično su unaprijedile medicinu na globalnoj razini.



Slika 1. Povijest farmaceutske legislative – vremenska crta značajnijih propisa u SAD i EU⁽⁸⁾

Iako ekonomski aspekti generičke supstitucije nisu u domeni ovog rada, oni su sa stanovišta društveno-ekonomskih odnosa njen glavni motivacijski čimbenik. Iz tog razloga se isplativost zdravstvene zaštite ne može u potpunosti isključiti kao čimbenik upravljanja generičkom supstitucijom. Sve veću ulogu u tome posljednjih godina ima proces procjene zdravstvenih tehnologija (engl. *health technology assessment*, HTA). Procjena zdravstvenih tehnologija je relativno novo interdisciplinarno područje aktivnosti koje omogućuje čimbenicima kreiranja zdravstvene politike objektivnu informaciju u cilju učinkovite organizacije javnog zdravstva na siguran, djelotvoran i ekonomičan način, orijentiran na bolesnika. HTA znanstvenim metodama analizira medicinska, socijalna, ekonomska i etička pitanja primjene zdravstvenih tehnologija, što podrazumijeva lijekove, medicinske proizvode ili zdravstvene postupke koji se primjenjuju u svrhu prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije.^(9,10)

Unatoč negativnom utjecaju na financijski uspjeh farmaceutskih tvrtki, generička konkurencija je uspjela pružiti društvu ono što kapitalistički društveni odnosi najbolje uređuju: na strani ponude intenziviranje inovacija u razvoju lijekova, a na strani potražnje smanjenje cijena lijekova i njihovu dostupnost većem broju stanovnika. U takvim odnosima, kao što bi preradikalno skraćivanje razdoblja zaštite podataka moglo zakočiti inovativnost u razvoju potrebnih novih lijekova, pretjerano restriktivna zaštita originalnih lijekova mogla bi izazvati inflaciju cijena lijekova i imati jednako negativan učinak na javno zdravstvo. Stoga uspostavljanje globalne regulatorne ravnoteže između

interesa industrije lijekova i potreba javnog zdravstva predstavlja dugoročno presudan interes.⁽²⁾ Unutar takvih gospodarskih odnosa uspostava znanstveno utemeljenih kriterija neškodljive i učinkovite generičke supstitucije predstavlja još zahtjevniji zadatak. Pri tome Hipokratovo prvo pravilo liječenja, *primum non nocere*, ne smije biti izostavljeno.

1.4. Terapijska i generička supstitucija

S medicinskog gledišta pojam terapijske supstitucije u najširem smislu podrazumijeva nadomještanje jedne terapijske intervencije drugom, najčešće radi postizanja povoljnijeg i/ili ekonomski isplativijeg terapijskog učinka. U tom smislu alternativa farmakološkom liječenju može biti i drugi vid terapijske intervencije, kao npr. kirurški zahvat, psihoterapija, fizikalna terapija ili radiološko liječenje. Paradoksalno, čak i primjena placeba u nekim slučajevima može predstavljati medicinski jednako učinkovitu i/ili manje štetnu terapijsku supstituciju nekom lijeku, što je mnogo puta potvrđeno i u kontroliranim kliničkim uvjetima.^(11,12)

U okviru farmakološkog liječenja terapijska supstitucija podrazumijeva zamjenu jednog lijeka drugim. Zamjenski lijek u tom slučaju može pripadati istoj ili različitoj farmakoterapijskoj skupini u donosu na inicijalno propisan lijek. Pripada li zamjenski lijek različitoj skupini, on se odlikuje drugačijim farmakološkim osobinama, ali s kliničkog stanovišta mora postizati jednak ili povoljniji terapijski odgovor. Ovisno o vrsti i kompleksnosti patološkog stanja, u pojedinim slučajevima je i slabiji terapijski odgovor ali uz manji štetni učinak zadovoljavajuća terapijska alternativa. S druge strane, lijekovi iste farmakoterapijske klase u smislu srodne kemijske strukture i/ili ciljnih receptora, svakako predstavljaju još užu skupinu terapijskih alternativa u zamjenskom liječenju. Takve terapijske alternative liječniku omogućuju bolji izbor obzirom na individualno stanje bolesnika.⁽¹³⁾ Implikacije terapijske supstitucije u određenom opsegu ovise o tome je li supstitucijski lijek iz iste ili različite skupine. Ipak, čak i lijekovi iste skupine mogu se značajnije razlikovati u farmakološkim osobinama (tablica 2). Imajući u vidu različitost svojstava velikog spektra lijekova za liječenje kod iste indikacije, npr. zatajenja srca, dijabetesa ili hiperkolesterolemije, potpuno je neosporno da izbor najpovoljnijeg lijeka mora uvijek biti u domeni liječnika.

Tablica 2. Sniženje razine LDL-kolesterola ekvivalentno dozi različitih statina.⁽¹⁰⁶⁾ Tablica u izvoru preuzeta i prilagođena iz: Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003;326:1423.

Relativno sniženje razine LDL-kolesterola*	21-24%	27-29%	31-33%	37-38%	42-45%	48-49%	53-55%
Prosječno apsolutno sniženje razine LDL-kolesterola (mmol/l)**	1,02-1,31	1,30-1,40	1,51-1,60	1,77-1,84	2,01-2,15	2,32-2,36	2,56-2,64
	doza [mg]						
simvastatin	-	10	20	40	80	-	-
pravastatin	20	40	-	-	-	-	-
atorvastatin	-	-	-	10	20	40	80
rosuvastatin	-	-	-	5	10	20	40
fluvastatin	20	40	80	-	-	-	-
* Relativno sniženje neovisno o početnoj razini LDL kolesterola							
** Apsolutno sniženje je standardizirano prema uobičajenoj koncentraciji LDL-kolesterola od 4,8 mmol/l prije liječenja (prosječna koncentracija u kliničkim ispitivanjima)							

Zamjena lijeka drugim lijekom s istom djelatnom tvari u istoj jačini naziva se generička supstitucija. Generički lijek u odnosu na originalni lijek (referentni lijek, lijek usporedbe) predstavlja u farmakoterapijskom i kliničkom smislu jednakovrijednu alternativu. Pri ocjeni međusobne zamjenjivosti lijekova u okvirima generičke supstitucije razmatra se vjerojatnost pojavljivanja klinički značajnih razlika u pogledu njihove djelotvornosti i sigurnosti primjene. Da bi se dva lijeka ocijenila apsolutno međusobno zamjenjivima ta vjerojatnost mora biti zanemariva ili prihvatljivo mala u relevantnoj populaciji bolesnika/korisnika lijeka. Generička supstitucija tehnički se provodi na razini izdavanja lijeka te o njoj na temelju propisanog recepta i jasno definiranih mjerila odlučuje farmaceut, najčešće uz suglasnost bolesnika.

Prema Zakonu o lijekovima⁽¹⁾ generički lijek je lijek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao i referentni lijek te čija je bioekvivalentnost s referentnim lijekom dokazana odgovarajućim ispitivanjima biološke raspoloživosti. Zakonom o lijekovima definira se referentni lijek kao onaj koji je odobren ili je bio odobren u državi članici EU u skladu s odgovarajućim zakonskim propisima i to na temelju potpune dokumentacije o kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti primjene.

Definicije generičkog i referentnog (originalnog) lijeka u pravnom su smislu jednoznačne, no u regulatornoj i kliničkoj praksi granice ovih pojmova često su nejasne i teško odredive. Problematika ovih pojmova detaljnije se razmatra u nastavku rada.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ovaj rad daje strukturirani pregled hrvatskog i europskog pravnog okvira, znanstvenih kriterija i različitih praksi na području zamjenjivosti lijekova. Cilj tog pregleda je pomoći u identificiranju odgovarajućih mjerila koja bi trebala biti ugrađena u smjernice za ocjenu međusobne zamjenjivosti lijekova u RH.

Rad istražuje hipotezu da je sintezom postojećih znanstvenih kriterija moguće relevantno procijeniti međusobnu zamjenjivost dvaju ili više lijekova koji su dobili odobrenje za stavljanje u promet na temelju već poznatih podataka o njihovoj kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti primjene. U tu svrhu, cilj ovog istraživanja je sistematizirati relevantne kriterije koji mogu osigurati jednostavnu, dosljednu i klinički relevantnu ocjenu međusobne zamjenjivosti lijekova u okvirima pojma generičke supstitucije.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Zakonodavni okvir za upravljanje prometom lijekova

3.1.1. Struktura zakonodavnog okvira

Radi uvida u složenost postavljanja jasnih i jednoznačnih mjerila za ocjenu međusobne zamjenjivosti lijekova odobrenih za stavljanje u promet u RH, potrebno je analizirati zakonodavni okvir i znanstveno-stručna mjerila temeljem kojih im HALMED, kao nadležno regulatorno tijelo u Hrvatskoj, odnosno EMA, kao nadležno regulatorno tijelo za čitavu EU, izdaje odobrenje za stavljanje u promet.

Temeljni zakonski akt kojim se regulira promet lijekova u RH je **Zakon o lijekovima**.⁽¹⁾ Ovim zakonom je u naš pravni poredak prenesena **Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu**.⁽⁵⁾ Direktiva uređuje uvjete i postupke za odobravanje lijekova za primjenu u ljudi, kao i pravila za kontinuirani nadzor lijekova nakon njihovog odobravanja. Uz Direktivu, doneseno je nekoliko pratećih pravilnika koji uređuju povezana pitanja. To su Pravilnik o lijekovima za rijetke i teške bolesti, Pravilnik o lijekovima za djecu i Pravilnik o lijekovima za napredno liječenje.

Pristupanjem Europskoj uniji Republika Hrvatska je pristala u cijelosti prihvatiti propise koji se temeljem Direktive primjenjuju u cijeloj uniji. Tim se činom Hrvatska obavezala primjenjivati i sve kriterije ugrađene u znanstvene smjernice, monografije i poglavlja Europske farmakopeje (Ph.Eur.) te principe i smjernice dobre proizvođačke prakse (GMP) koje donosi i objavljuje EMA, a temeljem kojih nadležna regulatorna tijela procjenjuju kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijekova.

Europska komisija razradila je odredbe navedenih propisa i objavila ih u 10 svezaka smjernica i propisa pod nazivom **Pravila za upravljanje lijekovima u Europskoj uniji**. Zbirkom ovih propisa obuhvaćeno je cjelokupno zakonodavstvo Europske unije koje se odnosi na lijekove za humanu i veterinarsku primjenu.⁽¹⁵⁾

Obzirom na uznapredovale procese globalizacije, 1990. godine osnovana je Međunarodna konferencija za harmonizaciju (ICH), koja je organizacijskim restrukturiranjem 2015. godine preimenovana u Međunarodno vijeće za harmonizaciju. Uloga ove globalne inicijative, pokrenute od regulatornih tijela za lijekove EU, SAD i Japana, je globalno ujednačavanje regulatornih i znanstvenih kriterija na području reguliranja, proizvodnje i prometa lijekovima.⁽¹⁶⁾ Rezultat ove inicijative je formiranje sustava propisa – ICH smjernica – kojima se na globalnoj razini ujednačavaju kriteriji u pojedinim područjima ispitivanja i odobravanja lijekova.

3.1.2. Direktiva 2001/83/EZ

Zakonodavstvo Europske unije vezano uz regulaciju prometa lijekova bilo je u razdoblju od 1965. do 1992. godine razvedeno unutar 11 različitih direktiva koje su se često i znatno mijenjale. U interesu jasnoće i racionalnosti, sve direktive su spojene u jedan temeljni pravni dokument kojim se regulira tržište lijekova u Europskoj uniji: Direktivu 2001/83/EZ. Jezgra propisa Direktive, koja se odnosi na uvjete davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na teritoriju EU, izravno je prenesena u hrvatski Zakon o lijekovima. Odredbe Dodatka I Direktive gotovo su doslovce prenesene u hrvatski Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine br. 83/13).⁽¹⁷⁾

U stavcima 2 do 6 preambule, Direktiva jasno navodi temeljne ideje na kojima počiva regulacija prometa lijekova u Europskoj uniji, a to su prije svega zaštita javnog zdravlja, ali i slobode tržišta lijekova. Ovi stavci izrijeком glase:

(2) Osnovni cilj svih pravila koja uređuju proizvodnju, promet i primjenu lijekova mora biti zaštita zdravlja ljudi.

(3) Ipak, ovaj cilj treba ostvariti na način kojim se na području Zajednice neće spriječiti razvoj farmaceutske industrije ili promet lijekovima.

(4) Promet lijekovima na području Zajednice otežava se nejednakošću nacionalnih odredbi, a posebno odredbi koje se odnose na lijekove (izuzimajući tvari ili kombinacije tvari koje su hrana, hrana za životinje ili proizvodi za osobnu higijenu), a takve razlike neposredno utječu na djelovanje unutarnjeg tržišta.

(5) Takve prepreke potrebno je ukloniti; to podrazumijeva usklađivanje odgovarajućih odredaba.

(6) Radi smanjivanja preostalih razlika, potrebno je propisati pravila provjere lijekova i obveze nadležnih tijela država članica s ciljem da se osigura poštovanje zakonskih uvjeta.

Usklađivanje zakonodavstva članica unije i primjena usuglašenih kriterija u ocjeni sigurnosti i djelotvornosti lijekova imaju za cilj osigurati visoke standarde na području javnog zdravstva, uz istodobno uklanjanje svih prepreka slobodnom tržištu lijekova unutar unije koje nastaju nejednakošću nacionalnih odredbi. U stavcima 7 do 11 preambule Direktive dodatno se obrazlažu mehanizmi za postizanja tih ciljeva:

(7) Pojmovi sigurnosti i terapijske djelotvornosti mogu se analizirati samo u međusobnom odnosu i procjena njihovog odnosa ovisi o napretku znanosti i uporabi za koju je lijek namijenjen. Podaci i dokumenti koji se trebaju priložiti uz zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet dokazuju da je terapijska djelotvornost lijeka veća od mogućih rizika.

(8) *Standardi i protokoli za izvođenje testova i ispitivanja lijekova su djelotvorni za provjeru lijekova i zaštitu zdravlja ljudi, te mogu omogućiti promet lijekova tako što postavljaju opće primjenjiva pravila za izvođenje testova i ispitivanja, dokumentaciju o lijeku i razmatranje zahtjeva.*

(9) *Iskustva pokazuju da je preporučljivo precizno propisati slučajeve u kojima nije potrebno priložiti rezultate toksikoloških i farmakoloških ili kliničkih ispitivanja radi dobivanja odobrenja za lijek koji je u osnovi sličan već odobrenom lijeku, ne dovodeći u nepovoljan položaj inovativna poduzeća.*

(10) *Ipak, postoje razlozi općeg interesa da se ne provode ponovljena ispitivanja na ljudima ili životinjama bez izuzetno važnog razloga.*

(11) *Prihvatanje istih standarda i protokola od svih država članica omogućit će nadležnim tijelima donošenje odluka na temelju istovrsnih ispitivanja i pozivanjem na jedinstvene kriterije radi izbjegavanja različitosti u ocjeni.*

U citiranim stavcima preambule Direktive navedena su temeljna načela u definiranju zakonskog okvira za regulaciju tržišta lijekova:

- terapijska djelotvornost lijeka mora biti veća od mogućih rizika njegove primjene
- postavljaju se opće primjenjiva pravila ispitivanja, dokumentiranja i odobravanja lijekova
- skraćuje se postupak razvoja i odobravanja generičkih lijekova
- ujednačavaju se standardi i protokoli ocjene kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijeka

3.1.3. Zakon o lijekovima i Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Radi osiguranja djelotvornih, kvalitetnih i sigurnih lijekova kao proizvoda od posebnog značaja za zdravlje ljudi, Zakonom o lijekovima se utvrđuje postupak ispitivanja i stavljanja u promet, proizvodnja, označivanje, klasifikacija, promet, farmakovigilancija, provjera kakvoće, oglašavanje, opskrba hrvatskog tržišta lijekovima i nadzor nad lijekovima, ispitivanim lijekovima, djelatnim i pomoćnim tvarima. Ovim zakonom u pravni poredak RH preneseno je niz pravnih akata EU, uključujući i Direktivu 2001/83/EZ. Sukladno tome, Zakon o lijekovima definira opseg i opći sadržaj podataka o kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka koje je potrebno dostaviti HALMED-u u svrhu dobivanja odobrenja za njegovo stavljanje u promet.

Pravilnikom o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet⁽¹⁷⁾ utvrđuju se način, uvjeti i potrebna dokumentacija lijeka za davanje odobrenja te sadržaj javno dostupnih informacija o lijeku: sažetka opisa svojstava lijeka, upute o lijeku, označavanja lijeka te sažetka javnog izvješća o ocjeni

dokumentacije lijeka. Prema ovom pravilniku, opseg, vrsta i sadržaj podataka o lijeku u dokumentaciji lijeka ovise prije svega o procesu njegovog razvoja.

Zakon o lijekovima vezano uz zamjenjivost lijekova navodi da su zamjenjivi lijekovi oni za koje HALMED odredi da su međusobno zamjenjivi te ih uvrsti na popis međusobno zamjenjivih lijekova. Odluka o međusobnoj zamjenjivosti lijekova temelji se na:

- utvrđivanju jednakih ili usporedivih značajki lijekova ili skupine lijekova sukladno ovom Zakonu i pravilnicima donesenim na temelju ovoga Zakona,
- odobrenim svojstvima lijeka u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet,
- posljednjim saznanjima i otkrićima iz područja biomedicinskih znanosti i struke,
- farmakovigilancijskim podacima.

Zakonom je propisano da će mjerila za utvrđivanje međusobne zamjenjivosti lijekova pravilnikom propisati ministar. Također, Zakonom o lijekovima propisano je i donošenje posebnog pravilnika o mjerilima za razvrstavanje, propisivanje i izdavanje lijekova na recept. Pojedine odredbe tog pravilnika koje se odnose na zamjenjivost lijekova razmatraju se u poglavlju regulatornih mjerila zamjenjivosti lijekova.

3.1.4. Znanstvene smjernice

Prilikom sastavljanja dokumentacije lijeka u svrhu podnošenja zahtjeva za stavljanje u promet, proizvođači djelatne i pomoćnih tvari, proizvođači lijeka, sponzori i podnositelji zahtjeva moraju se voditi znanstvenim smjernicama o kakvoći, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka koje je propisalo Povjerenstvo za lijekove za primjenu u ljudi EMA-e (CHMP), odnosno Europska komisija na prijedlog toga tijela. U pogledu dijela dokumentacije koji se odnosi na kakvoću lijeka, moraju se poštivati i sve monografije, uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje.

Znanstvene smjernice EMA-e predstavljaju dokumente unije koji se pozivaju na regulatorni okvir u cilju ispunjavanja zakonskih obaveza ili daju upute podnositeljima zahtjeva, nositeljima odobrenja, kompetentnim regulatornim tijelima i/ili drugim zainteresiranim stranama o najboljem ili najprimjerenijem načinu ispunjavanja zakonskih obaveza. Znanstvene smjernice odražavaju zajednički harmonizirani pristup specifičnim stručnim pitanjima koji se temelji na najnovijim znanstvenim spoznajama. Unutar regulatornog okvira za upravljanje prometom lijekova znanstvene smjernice nemaju pravnu snagu zakonskog propisa, koju imaju direktive, pravilnici i odluke Europske komisije i Europskog parlamenta. Međutim, znanstvene smjernice predstavljaju usuglašen stav unije a ispunjavanje njihovih kriterija olakšava procese ocjene dokumentacije lijeka, odobrenja za stavljanje lijeka u promet i nadzora lijekova u prometu u EU.⁽¹⁸⁾ EMA snažno podupire podnositelje zahtjeva i

nositelje odobrenja da slijede odredbe znanstvenih smjernica. Međutim, dopušta se i drugačiji pristup procesu razvoja lijeka i pripremi dokumentacije, no za svako odstupanje od odredbi smjernica potrebno je pružiti relevantno i znanstveno utemeljeno obrazloženje. U tu svrhu, proizvođač lijeka, podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja može od regulatornog tijela zatražiti znanstveni savjet u bilo kojoj fazi razvoja lijeka i pripreme dokumentacije lijeka.

Znanstvene smjernice EMA-e podijeljene su na nekoliko glavnih područja: kakvoća lijeka, biološki lijekovi, pretklinička ispitivanja, klinička djelotvornost i sigurnost primjene, klinička farmakologija i farmakokinetika, ICH smjernice i multidisciplinarne smjernice.⁽¹⁹⁾

3.1.5. Znanstveni savjet

Farmaceutske tvrtke koje razvijaju novi lijek u mogućnosti su od EMA-e ili nacionalnih regulatornih tijela zatražiti stručni znanstveni savjet koji se odnosi na odgovarajuće testove i ispitivanja lijeka.⁽²⁰⁾ U praksi takve su situacije najčešće kada zbog farmaceutskih osobina lijeka ili medicinskih osobitosti patološkog stanja i/ili ciljane populacije za koju je lijek namijenjen nije moguće u potpunosti slijediti odredbe relevantnih znanstvenih smjernica. Znanstveni savjet treba omogućiti farmaceutskoj tvrtki učinkovit razvoj lijeka temeljen na znanstvenom i racionalnom pristupu u cilju dobivanja visokokvalitetnog, učinkovitog i prihvatljivo sigurnog lijeka. Znanstveni savjet može biti zatražen u bilo kojoj fazi razvoja lijeka, bez obzira na vrstu postupka kojim će se podnijeti zahtjev za stavljanje lijeka u promet i bez obzira kojem regulatornom tijelu u EU.

Regulatorno tijelo daje znanstveni savjet u vidu odgovora na konkretna pitanja, temeljena na dostavljenoj dokumentaciji i trenutnim znanstvenim spoznajama. Znanstveni savjet je prospektivne prirode; on se bavi strategijom razvoja lijeka, a ne ocjenom dostavljenih podataka koji se prikupljaju u svrhu podnošenja zahtjeva za odobravanje lijeka.

Dobiveni znanstveni savjet nije pravno obavezujući dokument za tvrtku koja ga je zatražila, što podrazumijeva da tvrtka može imati drugačiji pristup razvoju i ispitivanjima lijeka koji će rezultirati zadovoljavajućim podacima za dobivanje odobrenja. On nije pravno obavezujući niti za regulatorno tijelo koje ga je dalo, što podrazumijeva da podaci o lijeku koji će se generirati predloženom strategijom razvoja lijeka ne garantiraju odobravanje lijeka od strane tog ili nekog drugog regulatornog tijela.

3.2. Regulatorna mjerila zamjenjivosti lijekova

Generička supstitucija je u medicinskom smislu zamjena propisanog lijeka jednakovrijednom, esencijalno sličnom farmakoterapijskom alternativom. U tehničkom smislu, ona se odvija na razini

ljekarničke prakse, odnosno bez nadzora liječnika koji je propisao lijek. Također, generička supstitucija odvija se bez nadzora nadležnog regulatornog tijela koje je odobrilo stavljanje lijeka u promet.⁽¹³⁾ Da bi bilo moguće donošenje relevantne odluke o mogućnosti izdavanja zamjenskog lijeka, uz farmaceutska i klinička mjerila, potrebno je u obzir uzeti i regulatorna mjerila zamjenjivosti dvaju lijekova. U narednim poglavljima razmatraju se regulatorni principi koji u najvećoj mjeri utječu na procjenu mogućnosti zamjene dvaju ili više lijekova.

3.2.1. Zakonske osnove odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zakonodavstvo Europske unije poznaje nekoliko zakonskih osnova temeljem kojih ovlaštena pravna lica – podnositelji zahtjeva – mogu od nadležnog regulatornog tijela ishoditi dozvolu za stavljanje lijeka u promet. Zakonska osnova temeljem koje je moguće podnijeti zahtjev ovisi o procesu razvoja lijeka, odnosno opsegu, vrsti i sadržaju pretkliničkih i kliničkih podataka u dokumentaciji, odnosno zajedničkom tehničkom dokumentu lijeka (ZTD). U pogledu dokumentacije o kakvoći lijeka, ona mora biti cjelovita i sadržavati sve ključne dijelove bez obzira na zakonsku osnovu prema kojoj je za lijek podnesen zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet.

3.2.1.1. Lijek sa cjelovitom dokumentacijom

Zakonska osnova za odobrenje lijeka sa cjelovitom dokumentacijom može biti:

- članak 8. Direktive, odnosno članak 26. Zakona, za lijek s tzv. cjelovitom dokumentacijom
- članak 10a Direktive, odnosno članak 34. Zakona, za lijek s tzv. provjerenom medicinskom primjenom
- članak 10b Direktive, odnosno članak 35. Zakona, za lijek s tzv. fiksnom kombinacijom doza
- članak 10c Direktive, odnosno članak 36. Zakona, za lijek s tzv. informiranim pristankom^(1,5)

Tvrtke koje razvijaju novi (originalni, inovativni) lijek generiraju nove podatke o fizikalno-kemijskim, biološkim i/ili mikrobiološkim ispitivanjima, zatim podatke o pretkliničkim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima, te podatke iz kliničkog programa razvoja. Takav razvoj lijeka za posljedicu ima formiranje tzv. **cjelovite dokumentacije**. Zakonska osnova za odobravanje takvog lijeka je članak 26. Zakona o lijekovima. S medicinskog gledišta jedino na takav način razvijen lijek predstavlja istinski originalan lijek, te je u regulatornom smislu on samostalan lijek, što mu nakon dobivanja odobrenja osigurava tržišnu ekskluzivnost tijekom razdoblja zaštite podataka.

Međutim, s regulatornog stanovišta i drugačije razvijen lijek može imati pravne attribute originalnog (referentnog) lijeka, bez obzira što u svrhu njegova razvoja nisu generirani svi novi podaci potrebni za dokaz njegove djelotvornost i sigurnosti primjene. Temeljna svrha ovakvog regulatornog pristupa je

nastojanje zakonodavca da se skрати postupak razvoja lijeka i izbjegnu nepotrebna ponavljanja pretkliničkih i kliničkih ispitivanja. Slijedom navedenoga, sukladno članku 34. Zakona o lijekovima, pored slučaja originalnog lijeka s vlastitom cjelovitom dokumentacijom, definirana je zakonska osnova lijeka s **provjerenom medicinskom primjenom**. U takvom slučaju, moguće je rezultate pretkliničkih i kliničkih ispitivanja u potpunosti zamijeniti objavljenom znanstvenom literaturom, ako se njome može dokazati da djelatna tvar lijeka ima dobro utvrđenu medicinsku primjenu u Europskoj uniji tijekom najmanje 10 godina, uz priznatu djelotvornost i prihvatljivu razinu sigurnosti primjene. Specifična mjerila za dokaz provjerene medicinske primjene su:

- period tijekom kojeg je djelatna tvar lijeka u redovitoj primjeni,
- kvantitativni aspekti primjene djelatne tvari u smislu opsega primjene u kliničkoj praksi, geografskog opsega primjene i opsega do kojeg je primjena djelatne tvari pod farmakovigilancijskim nadzorom,
- stupanj znanstvenog interesa za primjenu djelatne tvari (kod određene indikacije) koji se ogleda u objavljenoj znanstvenoj literaturi i koherentnosti znanstvenih procjena.

Osim navedenoga, dokumentacija lijeka s provjerenom medicinskom primjenom mora sadržavati čvrste i znanstveno utemeljene dokaze da se podaci iz objavljene znanstvene literature mogu ekstrapolirati na njegovu formulaciju.

Kombinacija dvaju gore navedenih slučajeva je situacija kada se za lijek sa cjelovitom dokumentacijom dio pretkliničkih i kliničkih podataka preuzme iz objavljene znanstvene literature, a dio potrebnih podataka generira provođenjem novih, vlastitih ispitivanja; npr. u slučaju proširenja indikacije u odnosu na onu za koju djelatna tvar ima provjerenu medicinsku primjenu. U tom slučaju radi se o tzv. **cjelovitoj mješovitoj dokumentaciji**, također prema zakonskoj osnovi članka 26. Zakona o lijekovima, te se takav lijek također smatra samostalnim i dodjeljuje mu se pravo na razdoblje tržišne ekskluzivnosti.

Sljedeća mogućnost da lijek bude odobren kao originalan (referentni) lijek, odnosno lijek sa cjelovitom dokumentacijom, je zakonska osnova tzv. **fiksne kombinacije doza**, sukladno članku 35. Zakona o lijekovima. Takav novi lijek u istom farmaceutskom obliku sadrži dvije ili više djelatnih tvari za koje u pravilu već postoje podaci o individualnoj medicinskoj primjeni, odnosno pojedinačno su sadržane u lijekovima odobrenim u EU, no do početka razvoja njihove stalne kombinacije nisu istodobno korišteni u terapijske svrhe. U svrhu razvoja stalne kombinacije, tvrtka generira nove pretkliničke i kliničke podatke koji se odnose na primjenu te kombinacije, no može koristiti i objavljenu znanstvenu literaturu koja se odnosi na primjenu pojedinih djelatnih tvari kombinacije. Izuzetak od navedenog su fiksne kombinacije dvaju ili više djelatnih tvari za koje već postoje klinički podaci o

djelotvornoj i sigurnoj istodobnoj primjeni pojedinačnih komponenti, te je u tim slučajevima potrebno relativno malo novih kliničkih podataka o primjeni njihove kombinacije.

Farmaceutska tvrtka koja razvije novi lijek sa cjelovitom dokumentacijom i dobije odobrenje za njegovo stavljanje u promet, može cjelokupnu tehnologiju proizvodnje tog lijeka i njegovu dokumentaciju ugovorno ustupiti drugoj tvrtki. Kada temeljem takve dokumentacije druga tvrtka proizvede novi lijek i kod regulatornog tijela podnese zahtjev za stavljanje tog lijeka u promet koristi se zakonska osnova tzv. **informiranog pristanaka**, sukladno članku 36. Zakona o lijekovima. Sporazum između tvrtki o ustupanju tehnologije i podataka ne mora obuhvatiti sve oblike i indikacije odobrenog originalnog lijeka, pa se dva lijeka iako esencijalno slična mogu razlikovati prema pojavnim oblicima (farmaceutskim oblicima, rasponu jačina, i sl.) i odobrenim indikacijama.^(1,5,17,21)

3.2.1.2. Lijek sa skraćenom dokumentacijom

Propisane su tri moguće zakonske osnove za podnošenje zahtjeva za stavljanje lijeka u promet na osnovu skraćene dokumentacije lijeka:

- članak 10(1) Direktive, odnosno članak 29. Zakona, za tzv. generički lijek
- članak 10(3) Direktive, odnosno članak 32. Zakona, za tzv. hibridni lijek
- članak 10(4) Direktive, odnosno članak 33. Zakona, za tzv. bioslični lijek^(1,5)

Istekom razdoblja zaštite podataka originalnog lijeka farmaceutske tvrtke mogu ishoditi odobrenje za stavljanje u promet “kopije” originalnog lijeka, odnosno **generičkog lijeka**. Prema Zakonu, dokumentacija generičkog lijeka ne mora sadržavati rezultate novih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja, ako lijek zadovoljava sljedeće uvjete:

- **ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari kao referentni lijek**
[istom djelatnom tvari smatraju se različite soli, esteri, eteri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi ili derivati djelatnih tvari, osim ako ne postoje značajne razlike u njihovim svojstvima u pogledu sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti]
- **ima isti farmaceutski oblik kao referentni lijek**
[istim farmaceutskim oblikom smatraju se različiti oralni oblici u farmaceutskom obliku s trenutnim oslobađanjem]
- **odgovarajućim ispitivanjem bioraspoloživosti dokazana je njegova bioekvivalentnost s referentnim lijekom**

Neklinička i klinička dokumentacija generičkog lijeka je u najvećem dijelu ograničena na javno dostupne znanstvene podatke o djelotvornosti i sigurnosti primjene originalnog lijeka. Prilaganjem zadovoljavajućih rezultata ispitivanja bioekvivalencije generičkog s referentnim lijekom dokazuje se

njegova terapijska ekvivalentnost s referentnim lijekom. Na taj način se potvrđuje da su poznati podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene referentnog lijeka primjenjivi i na generički lijek.

Kada “kopija” originalnog lijeka ne može zadovoljiti sve navedene kriterije generičkog lijeka, zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet takvog lijeka može se podnijeti prema članku 32. Zakona o lijekovima, za tzv. **hibridni lijek**, odnosno s hibridnom dokumentacijom lijeka. Zakon o lijekovima navodi konkretne uvjete za navedenu situaciju:

- kada na lijek nije primjenjiva precizna definicija generičkog lijeka
- kada se ispitivanjem bioraspoloživosti ne može dokazati bioekvivalentnost
- kada postoje razlike u djelatnim tvarima, terapijskoj indikaciji, jačini, farmaceutskom obliku ili putu primjene lijeka u odnosu na referentni lijek

U slučaju kada je “kopija” originalnog lijeka biološki lijek koji predstavlja terapijsku alternativu referentnom biološkom lijeku, on ne zadovoljava definiciju generičkog lijeka. Njihove razlike temelje se prije svega na razlici u polaznim materijalima za sintezu djelatne tvari te razlikama u postupcima proizvodnje djelatne tvari i samog lijeka. Posljedice ovih razlika mogu biti razlike u njihovom kliničkom učinku, stoga se “kopija” originalnog biološkog lijeka naziva **biosličan lijek**. Za biosličan lijek potrebno je generirati nove pretkliničke i kliničke podatke koji će dokazati njegovu terapijsku ekvivalenciju s originalnim biološkim lijekom. Vrsta i količina dodatnih podataka mora zadovoljiti mjerila propisana u Pravilniku o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet i relevantnim znanstvenim smjernicama. U EU samo EMA može dati odobrenje za stavljanje u promet biosličnog lijeka.^(1,5,17,21)

3.2.2. Referentni lijek

Zakon o lijekovima definira referentni lijek kao lijek koji je odobren ili je bio odobren u državi članici Europske unije u skladu s Direktivom ili sukladno odredbama Uredbe broj 726/2004(EZ), na temelju cjelovite dokumentacije o kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka. Slijedom navedenoga, referentni lijekovi u EU mogu biti svi lijekovi odobreni temeljem zakonskih osnova prema člancima 26, 34 i 35 Zakona o lijekovima. Iz definicije referentnog lijeka proizlazi mogućnost da generički lijek može biti odobren u pojedinoj državi EU iako u toj državi njegov referentni lijek nikada nije bio odobren. U tom slučaju referentni lijek koji zadovoljava sve navedene kriterije mora se identificirati u drugoj državi članici, kao tzv. **europski referentni lijek**.

Posljedica ovakvog regulatornog pristupa i definicije referentnog lijeka je da unutar EU može istodobno na tržištu egzistirati više farmaceutski ekvivalentnih referentnih lijekova, dakle lijekova s istom djelatnom tvari iste jačine i farmaceutskog oblika, namijenjenih primjeni kod iste ili slične

indikacije. U praksi je takva situacija najčešća s lijekovima koji sadrže djelatne tvari s provjerenom medicinskom primjenom, te se na tržištu pojedinih članica EU nalaze više desetljeća. Ti lijekovi su već u postupku dobivanja odobrenja mogli sadržavati djelomično različite podatke o svojoj djelotvornosti i sigurnosti primjene u svojoj dokumentaciji a posljedično i u javno dostupnim informacijama o lijeku. Oni se mogu razlikovati u odobrenim indikacijama, preporučenom doziranju, kontraindikacijama ili podacima o potrebnim mjerama opreza kod primjene. Takvi su lijekovi od trenutka dobivanja odobrenja i dolaska na tržište slijedili vlastiti post-marketingški regulatorni put kroz postupke obnove i izmjene odobrenja, što je najčešće rezultiralo disharmonijom njihovih kliničkih podataka. U navedenim slučajevima, a naročito kada takve situacije postaju rizik za javno zdravlje, pokreće se na razini EU poseban regulatorni postupak, tzv. referal prema članku 30.⁽²²⁾ Taj regulatorni postupak ima za cilj, nakon temeljite znanstveno-stručne procjene svih dostupnih kliničkih podataka, ujednačiti informacije svih odobrenih lijekova s istom djelatnom tvari na razini EU, bez obzira na zakonsku osnovu kojom su odobreni. Ishod takvog postupka obavezujući je za sve nositelje odobrenja čiji lijekovi su predmet tog postupka kao i za sva europska regulatorna tijela.

Ukoliko usklađivanje kliničkih podataka nije provedeno ocjena međusobne zamjenjivosti esencijalno sličnih, odnosno farmaceutski ekvivalentnih referentnih lijekova i njihovih generičkih alternativa može biti vrlo zahtjevna. U pojedinim slučajevima može biti potrebna temeljita analiza izvornih kliničkih podataka iz perioda razvoja lijeka kao i perioda njegovog/njihovog post-marketingškog praćenja. U protivnom, neusklađenost informacija o lijekovima koji su potencijalno međusobno zamjenjivi može za posljedicu imati pogreške u njihovom propisivanju, izdavanju i primjeni i predstavljati opasnost za javno zdravlje.

Radi izbjegavanja situacije da generički lijekovi budu uspoređivani s različitim referentnim lijekovima, američka agencija FDA je u svrhu formiranja liste zamjenjivih lijekova u SAD izradila popis jedinstvenih referentnih lijekova. Da bi dospjeli na popis zamjenjivih lijekova svi generički lijekovi u SAD moraju dokazati bioekvivalentnost s istim referentnim lijekom s popisa.

Opisana situacija može biti potencijalno još složenija s generičkim formulacijama koje su odobrene temeljem tzv. hibridne dokumentacije. U svrhu dokaza njihove terapijske ekvivalencije s referentnim lijekom, s ovim lijekovima bilo je potrebno provesti dodatna ispitivanja. Rezultati tih dodatnih ispitivanja mogu uzrokovati izvjesne razlike u informacijama o lijeku u odnosu na referentni lijek ili u odnosu na druge hibridne lijekove istog referentnog lijeka. Lijek s hibridnom dokumentacijom može se razlikovati od referentnog lijeka u odobrenim indikacijama, preporučenom doziranju ili drugim podacima, pa je u takvim slučajevima njegova esencijalna sličnost, odnosno terapijska ekvivalencija s referentnim lijekom ograničena, djelomična ili ju je temeljem postojećih podataka nemoguće predvidjeti. Ocjena međusobne zamjenjivosti referentnog i hibridnog lijeka u takvim slučajevima iziskuje temeljitu analizu njihovih kliničkih podataka, od slučaja do slučaja.

3.2.3. Razdoblje zaštite podataka

Odobrenjem originalnog lijeka u EU nastupa razdoblje zaštite njegovih podataka. Tijekom razdoblja zaštite podataka nositelj odobrenja ima pravo na tržišnu ekskluzivnost, što podrazumijeva da u tom periodu ne smiju biti odobreni, odnosno stavljeni u promet drugi lijekovi koji svoju djelotvornost i sigurnost primjene dokazuju pozivajući se na kliničke podatke koji su generirani u razvoju originalnog lijeka. Istekom perioda od 8 godina regulatornom tijelu u EU može biti podnesen zahtjev za odobrenje generičkog lijeka temeljem podataka originalnog lijeka, a nakon dobivanja odobrenja generički lijek smije biti stavljen u promet istekom cjelokupnog perioda zaštite podataka od 10 godina. Ukoliko tijekom razdoblja zaštite podataka za originalni lijek budu generirani dodatni klinički podaci temeljem kojeg mu je odobrena nova ili proširena postojeća indikacija, originalnom lijeku se produljuje razdoblje zaštite podataka na ukupno 11 godina.

Generičkom lijeku koji zadovolji odgovarajuća mjerila za dokaz terapijske ekvivalencije s referentnim lijekom pripisuju se sve kliničke informacije koje su odobrene njegovom referentnom lijeku. Međutim, podnositelj zahtjeva za stavljanje u promet generičkog lijeka može za taj lijek tražiti odobrenje samo jedne ili nekoliko indikacija od onih koje su odobrene njegovom referentnom lijeku. Razlozi takvog postupka najčešće su posljedica poslovne strategije tvrtke ili njenih ugovornih obaveza, a regulatorno su prihvatljive.

Navedeni regulatorni koncept za posljedicu ima da, iako dokazano terapijski ekvivalentan referentnom lijeku, generički lijek smije biti primijenjen samo za odobrene indikacije. U tom slučaju njegova zamjenjivost s referentnim lijekom je s medicinskog stanovišta provediva za sve indikacije, ali s regulatornog stanovišta njegova primjena za neodobrenu indikaciju nije dopuštena.

3.2.4. Patentna zaštita

Tvrtke inovatori mogu ishoditi dodatnu pravnu zaštitu inovativnog lijeka na tržištu temeljem zakona o patentu. Navedena zaštita primjenjuje se najčešće na novu uporabu lijeka, poput nove indikacije. Sve dok je originalni lijek zaštićen patentom, generički se lijek ne smije staviti u promet za zaštićenu indikaciju, čak i ako je regulatorno razdoblje zaštite podataka referentnog lijeka isteklo. Nakon što je generički lijek odobren, informacije koje se odnose na primjenu lijeka za indikaciju pod patentnom zaštitom ne smiju se navoditi u njegovim javno dostupnim informacijama. Do isteka patentne zaštite generički se lijek smije stavljati u promet samo za indikacije koje nisu zaštićene patentom.⁽²³⁾

Patentna zaštita je pravna kategorija iz područja regulacije intelektualnog vlasništva, te kao takva nije u kompetenciji regulatornih tijela nadležnih za tržište lijekova. Sukladno Direktivi, odgovornost za poštivanje prava intelektualnog i industrijskog vlasništva leži na podnositelju zahtjeva za stavljanje

lijeka u promet. Navedeno za posljedicu ima da inovativni lijek čija je indikacija zaštićena patentnim pravom nije zamjenjiv s generičkim lijekom u svrhu liječenja kod takve indikacije. Ova činjenica može otežati formiranje liste zamjenjivih lijekova za one originalne lijekove kojima je pojedina indikacija zaštićena patentom.

3.2.5. Informacije o lijeku

U okviru zajedničkog tehničkog dokumenta lijeka, informacije o lijeku uključuju nekoliko dokumenata: sažetak opisa svojstava lijeka (tablica 3), uputu o lijeku, podatke na vanjskom i unutarnjem pakiranju lijeka, nacrt vanjskog i unutarnjeg pakiranja lijeka, podatke o ispitivanju razumljivosti upute o lijeku, informacije o lijeku odobrene u drugim državama članicama EU, podatke koji se na pakiranju navode Brailleovim pismom.⁽¹⁷⁾

Tablica 3. Predložak za izradu Sažetka opisa svojstava lijeka⁽¹⁾

1. Naziv lijeka
2. Kvalitativni i kvantitativni sastav
3. Farmaceutski oblik
4. Klinički podaci
4.1. Terapijske indikacije
4.2. Doziranje i način primjene
4.3. Kontraindikacije
4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi
4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija
4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje
4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima
4.8. Nuspojave
5. Farmakološka svojstva
5.1. Farmakodinamička svojstva
5.2. Farmakokinetička svojstva
5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene
6. Farmaceutski podaci
6.1. Popis pomoćnih tvari
6.2. Inkompatibilnosti
6.5. Vrsta i sadržaj spremnika <i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju>
6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje <i druga rukovanja lijekom>
7. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
8. Broj(evi) odobrenja za stavljanje lijeka u promet
9. Datum prvog odobrenja/datum obnove odobrenja
10. Datum revizije teksta
<11. Dozimetrija>
<12. Upute za pripremu radiofarmaceutika>

Ocjenom kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijeka sukladno preciznim uputama u relevantnim znanstvenim smjernicama EMA-e, ažuriraju se informacije o lijeku koje moraju biti navedene u javno dostupnim dokumentima nakon odobrenja lijeka: sažetku opisa svojstava lijeka i upute o lijeku. Sažetak opisa svojstava lijeka sadrži skup stručnih informacija o lijeku koje su proizašle iz ocjene njegove dokumentacije u postupku davanja odobrenja, a namijenjen je zdravstvenim radnicima. On predstavlja temeljni javni dokument o lijeku koji mora sadržavati sve relevantne podatke potrebne propisivaču lijeka za njegovu učinkovitu i sigurnu primjenu.⁽²⁴⁾

Uputa o lijeku sadrži informacije za korisnike koja je priložena lijeku. Ona mora biti napisana i dizajnirana jasno i razumljivo, tako da omogući korisnicima lijeka odgovarajuće samostalno postupanje, a kada je potrebno i uz pomoć zdravstvenih radnika. Uputa o lijeku mora odražavati rezultate konzultacija sa ciljanim skupinama bolesnika/korisnika lijeka radi osiguranja čitljivosti, jasnoće i jednostavnosti.⁽⁵⁾

Temeljem Zakona o lijekovima, HALMED je odgovoran za usklađenost podataka u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka s podacima prihvaćenim u postupku davanja odobrenja ili naknadno odobrenim podacima. Kada se radi o potencijalno zamjenjivim lijekovima, usklađenost njihovih kliničkih podataka od presudne je važnosti za liječnika koji treba procijeniti može li odobriti zamjenu propisanog lijeka. Uzevši u obzir različite zakonske osnove za odobrenje lijeka koje dopuštaju različiti opseg i sadržaj dokumentacije lijeka, stručnjaci HALMED-a u postupku ocjene dokumentacije lijeka moraju posvetiti naročitu pažnju usklađenosti podataka iz dokumentacije i podataka u javno dostupnim informacijama o lijeku. Ocjena nekliničke i kliničke dokumentacije lijeka u okvirima znanstveno-regulatornih ali i relevantnih terapijskih smjernica treba rezultirati formiranjem sažetka opisa svojstava lijeka koji će liječniku pružiti što više bitnih informacija o lijeku. Postoje stavovi da izvjesna ograničenja znanstveno-regulatornih propisa u odnosu na postupke ispitivanja i odobravanja lijekova ne ispunjavaju uvijek potrebu liječnika da temeljem podataka u sažetku opisa svojstava lijeka procijeni širu poziciju lijeka u terapijskoj shemi kod određenog patološkog stanja. Takav nedostatak podataka u nekim situacijama onemogućuje liječnika da relevantno procijeni mogućnost supstitucije potrebnog lijeka drugim lijekom naizgled istih ili sličnih svojstava.⁽²⁵⁾ U slučaju generičkih lijekova informacije o lijeku u pravilu trebaju biti u potpunosti usklađene s informacijama njihovog referentnog lijeka. U pojedinim situacijama odstupanje od dosljednog prepisivanja informacija referentnog lijeka može biti posljedica dopuštenih razlika u osobinama generičkog ili hibridnog lijeka. Može se zaključiti da izvjesne razlike između istovrsnih, esencijalno sličnih, odnosno referentnih i generičkih lijekova u sažetku opisa svojstava i uputi o lijeku mogu sugerirati ograničenje njihove bezuvjetne zamjenjivosti. Ova ograničenja razmatraju se u narednim poglavljima koja se odnose na farmaceutska i klinička mjerila zamjenjivosti lijekova.

3.2.6. Naziv lijeka

Naziv lijeka ima presudnu važnost u ispravnoj identifikaciji i međusobnom razlikovanju lijekova, a time i u ukupnoj sigurnosti njegove primjene. Pravni okvir koji regulira imenovanje lijekova predstavljaju članak 6. pravilnika EC No 726/2004 i 20. stavak članka 1. Direktive. Ove odredbe prenesene su u Zakon o lijekovima:

“Naziv lijeka je ime dano lijeku, koje može biti ili novoizumljeno ili uobičajeno ili znanstveni naziv. Uz uobičajeno ime, odnosno znanstveni naziv dodaje se zaštitni znak ili naziv nositelja odobrenja. Novoizumljeno ime mora se razlikovati od uobičajenog imena i ne smije dovesti u zabunu.

Uobičajeno ime je međunarodno nezaštićeno ime (INN) koje je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija ili u nedostatku istoga, drugo uobičajeno ime.”

Naziv lijeka u pravilu se sastoji od tri dijela: imena, jačine i farmaceutskog oblika. Izražavanje jačine i farmaceutskog oblika precizno je propisano farmakopejskim i standardiziranim izrazima, te je samo u izuzetnim situacijama i temeljem pažljive procjene dopušteno odstupiti od standarda za navođenje jačine i farmaceutskog oblika. Utjecaj dosljednog navođenja jačine i farmaceutskog oblika lijeka na relevantnu ocjenu međusobne zamjenjivosti lijekova razmatra se u poglavlju o farmaceutskim mjerilima zamjenjivosti.

Farmaceutska industrija nastoji novoizumljenim imenima lijekova sugerirati njihovu kvalitetu i djelotvornost, promičući istodobno odanost robnoj marki. Pri odabiru novoizumljenog imena lijeka potrebno je poštovati propisane norme. Novoizumljeno ime ne smije dovesti u zabunu zbog sličnosti s međunarodnim nezaštićenim imenom ili nazivom drugog lijeka, zbog pogrešnog upućivanja na terapijske učinke, zbog pogrešnog upućivanja na sastav lijeka ili sigurnosti njegove primjene, te ne smije sadržavati promotivnu poruku. Svaka četvrta medikacijska pogreška u SAD posljedica je zabune vezane uz naziv lijeka.⁽²⁶⁾ EMA i pojedina nacionalna regulatorna tijela EU objavila su dodatne smjernice i uputstva za podnositelje zahtjeva kako bi pojasnila zajedničke europske i dodatne nacionalne kriterije za ocjenu prihvatljivosti novoizumljenog imena lijeka.^(27,28,29,30) Ovi kriteriji u pravilu se jednako primjenjuju na originalne i generičke lijekove, stoga novoizumljeno ime lijeka ne podrazumijeva da se radi o originalnom lijeku. Regulatorna tijela pojedinih članica EU u tom su smislu ustanovila dodatne nacionalne kriterije imenovanja lijeka koji zahtijevaju da ime generičkih lijekova bude izvedeno iz uobičajenog imena (INN) i naziva nositelja odobrenja. Na taj način naziv lijeka upućuje da se radi o generičkom lijeku, te upućuje na njegov sastav i jačinu. Takav sistem imenovanja generičkih lijekova olakšava snalaženje zdravstvenim radnicima, međutim ne nadomješta popis međusobno zamjenjivih lijekova.

3.2.7. Propisivanje i izdavanje lijekova

Određivanje načina propisivanja i mjesta izdavanja lijekova je područje regulacije koje je u Europskoj uniji u nadležnosti nacionalnih regulatornih tijela. U RH propisivanje i izdavanje lijekova uređeno je zakonom o lijekovima i Pravilnikom o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept.⁽³¹⁾

Način izdavanja lijeka određuje se rješenjem o davanju odobrenja za stavljanje u promet. Obzirom na način izdavanja lijekovi se razvrstavaju na:

- lijekove koji se izdaju na recept
- lijekove koji se izdaju bez recepta

Lijekovi koji se izdaju bez recepta dodatno se dijele one koje se izdaju isključivo u ljekarnama te one koji se izdaju i u specijaliziranim trgovinama za promet na malo lijekovima. Prema Zakonu o lijekovima izdavanje lijeka samo na recept određuje se:

- ako bi mogli predstavljati izravnu ili neizravnu opasnost kada se primjenjuju bez nadzora liječnika,
- ako se često i u većim razmjerima primjenjuju nepravilno, te na taj način predstavljaju izravnu ili neizravnu opasnost,
- ako sadrže tvari čije djelovanje nije dovoljno istraženo,
- ako se primjenjuju od strane zdravstvenih radnika, najčešće parenteralno.

U postupku davanja, obnove ili izmjene odobrenja za stavljanje lijeka u promet HALMED može odrediti način propisivanja lijeka na:

- ponovljivi recept
- neponovljivi recept
- poseban recept
- ograničeni recept

Pravilnikom o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept propisano je da ukoliko ljekarna nema propisani lijek zbog njegove nedostupnosti, može bez prethodnog dogovora s propisivačem izdati generički lijek. Dodatni uvjeti za mogućnost izdavanja generičkog (zamjenskog) lijeka su da na receptu propisivač nije zabranio zamjenu propisanog lijeka te pristanak osobe kojoj je lijek propisan da joj se izda zamjenski lijek.

Preambula Direktive sadrži nekoliko načela vezanih uz praksu propisivanja i izdavanja lijekova:

(50) Osobama ovlaštenim za propisivanje lijekova mora biti omogućeno da to obavljaju objektivno i neovisno od neposrednih ili posrednih financijskih poticaja.

(52) Osobe ovlaštene za propisivanje ili izdavanje lijekova trebaju imati pristup nepristranom i objektivnom izvoru informacija o lijekovima u prometu. Države članice stoga trebaju provesti sve mjere potrebne u tu svrhu, ovisno o vlastitoj posebnoj situaciji.

(53) Proizvođači ili uvoznici trebaju uvesti mehanizam kojim će osigurati da sve dobivene informacije o lijeku budu u skladu s odobrenim uvjetima za primjenu lijeka.

Dosljedna primjena ovih načela i njihova ugradnja u nacionalno zakonodavstvo i smjernice može osigurati učinkovit i siguran sustav upravljanja generičkom supstitucijom. Načela dobre prakse propisivanja i izdavanja lijekova analiziraju se u narednim poglavljima.

3.3. Farmaceutska mjerila zamjenjivosti lijekova

3.3.1. Djelatna tvar lijeka

Zakon o lijekovima definira djelatnu tvar kao tvar ili smjesu tvari namijenjenu proizvodnji lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze. U smislu ovog zakona generički lijek ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari kao i referentni lijek, a istom djelatnom tvari smatraju se različite soli, esteri, eteri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi ili derivati djelatnih tvari, osim ako ne postoje značajne razlike u njihovim svojstvima u pogledu sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti.⁽¹⁾ Kada su navedene razlike identificirane, potrebni su dodatni neklinički i/ili klinički podaci u svrhu potvrde jednake sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti različitog oblika iste djelatne tvari. Ukoliko ti podaci ne mogu potvrditi jednaku sigurnost primjene i/ili djelotvornost djelatne tvari kao kod referentnog lijeka, djelatna tvar lijeka smatra se novom djelatnom tvari a lijek koji je sadrži ne smatra se generičkom lijeku.⁽¹²⁾ U takvim slučajevima lijekovi s različitim solima iste djelatne tvari mogu biti odobreni za različitu indikaciju, u različitim ciljnih populacija ili imati drugačije doze i/ili režim doziranja.⁽³²⁾

Navedeni regulatorni koncept načelno je konzistentan s pojedinim radovima koji dovode u pitanje terapijsku ekvivalenciju različitih soli iste djelatne tvari. Primjerice, Verbeck i suradnici⁽³³⁾ zaključuju kako terapijska ekvivalencija dvaju lijekova ne implicira samo jednako učinkovitost (zbog ekvivalente sistemske ekspozicije), već jednaki profil sigurnosti primjene. Primjeri koji se opisuju u navedenom radu upućuju na moguće razlike u toksičnosti i stabilnosti dviju različitih soli istog aktivnog dijela molekule.

Pojedini hibridni lijekovi također sadrže isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari kao i njihov referentni lijek. Primjerice, generičke formulacije polukrutih topičkih lijekova namijenjenih lokalnom djelovanju smatraju se hibridnim lijekovima u odnosu na referentne formulacije jer se njihova bioekvivalentnost ne može odgovarajuće dokazati ispitivanjem (lokalne ili sistemske) bioraspoloživosti. U situacijama kada se takav lijek ne razlikuje od referentnog lijeka u terapijskim indikacijama, farmaceutskom obliku ili putu primjene u odnosu na referentni lijek, on može predstavljati terapijsku alternativu referentnom lijeku u smislu međusobne zamjenjivosti.⁽³⁴⁾ Lijekovi za sustavnu primjenu koji imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne tvari, te se međusobno ne razlikuju u terapijskim indikacijama, farmaceutskom obliku ili putu primjene, a odobreni su temeljem bibliografske dokumentacije, s kliničkog stanovišta također mogu predstavljati međusobnu terapijsku alternativu u smislu međusobne zamjenjivosti. Za navedene skupine lijekova njihova međusobna zamjenjivost ovisi o kliničkim podacima temeljem kojih je dokazana njihova djelotvornost i sigurnost primjene.

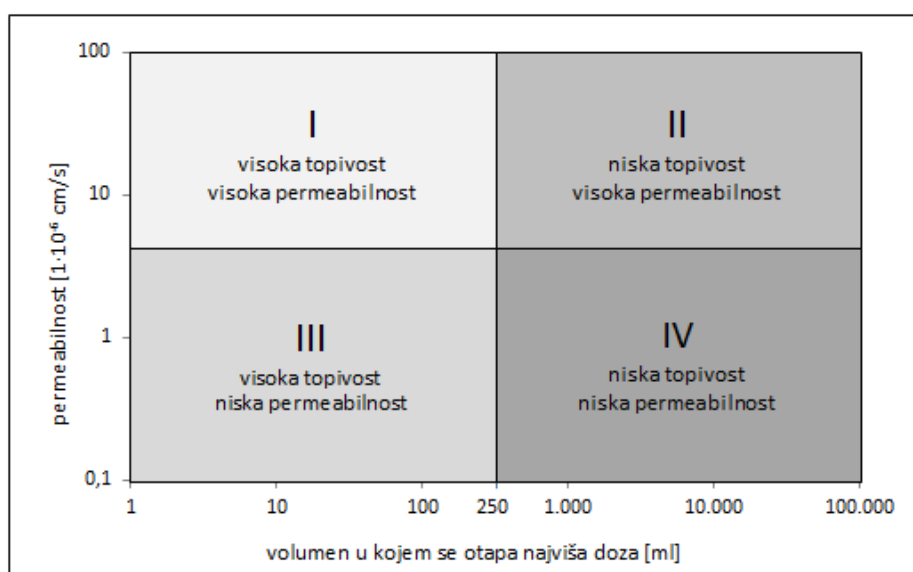
Pojedine djelatne tvari odlikuje varijabilnost različitih kemijskih i fizikalnih osobina. Primjerice, konstanta ionizacije, koeficijent particije, koeficijent distribucije, strukturna forma, kristalna morfologija, polimorfizam, tvorba solvata, tvorba kompleksa, površinska aktivnost, higroskopnost, veličina čestica i veličina molekule su različite fizikalno-kemijske osobine djelatne tvari o kojima mogu ovisiti i farmakokinetičke osobine.^(35,36) Procesi sinteze djelatne tvari i proizvodnje lijeka mogu imati utjecaja na fizikalno-kemijske osobine djelatne tvari. Stoga u pojedinim situacijama bez odgovarajućih *in vitro* ili *in vivo* komparativnih ispitivanja lijekovi s istom djelatnom tvari se ne mogu smatrati zamjenjivima u smislu generičke supstitucije, bez obzira na zakonsku osnovu kojom su odobreni. I u takvim situacijama potrebni su dodatni podaci koji će dokazati njihovu esencijalnu sličnost.

Lijekovi koji u istom farmaceutskom obliku sadrže više od jedne djelatne tvari, tzv. fiksne kombinacije doza, skupina su lijekova koja također zahtjeva posebno razmatranje kada je u pitanju procjena mogućnosti njihove terapijske (generičke) supstitucije. Neke fiksne kombinacije djelatnih tvari imaju klinički čvrsto dokazanu djelotvornost i provjerenu medicinsku primjenu, što potvrđuje njihovo uvrštavanje u popis esencijalnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije.⁽³⁷⁾ Neke od kombinacija djelatnih tvari s te liste su u dugogodišnjoj širokoj primjeni, poput lidokaina i epinefrina, amoksicilina i klavulatne kiseline, kombinacija antiretrovirusnih tvari ili kombiniranih hormonskih kontraceptiva. Općenito, lijekovi koji sadrže fiksne kombinacije su prihvatljivi jedino ukoliko doziranje svake komponente odgovara zahtjevima definirane populacije i kada kombinacija ima dokazanu prednost pred odvojenim doziranjem pojedinačnih djelatnih tvari u smislu terapijskog učinka, sigurnosti primjene ili suradljivosti. Pojedini lijekovi koji sadrže fiksne kombinacije doza

razvijeni su upravo u svrhu supstitucije istodobnog liječenja s više monokomponentnih lijekova s kojima u tom slučaju moraju dokazati svoju bioekvivalentnost.

Sustav biofarmaceutске klasifikacije (BCS) je sustav razvrstavanja djelatnih tvari temeljem njihovih svojstva topivosti i permeabilnosti. Ovaj sustav ima široku primjenu u istraživanju lijekova, razvoju formulacija i regulatornoj znanosti. Mehanicistička osnova BCS pristupa doprinosi njegovoj širokoj prihvaćenosti i primjenjivosti. U osnovi, cilj ovog sustava je predviđanje učinka lijeka *in vivo* na temelju *in vitro* podataka o topivosti i permeabilnosti djelatne tvari.

Unutar jednostavne podjele djelatnih tvari u četiri skupine ovisno o njihovoj topivosti i permeabilnosti postoji mnogo složenija struktura *in vivo* i *in vitro* osobina koje je u procesu razvoja i vrednovanja lijeka potrebno istražiti. Stoga su pokrenuti prijedlozi za proširenje BCS sustava uvođenjem podskupina za dvije skupine slabo topivih djelatnih tvari (skupine II i IV), a temeljem osobina njihove topivosti u kiselim, neutralnim i lužnatim medijima. Obrazloženje prijedloga navodi da bi ovakva podjela pomogla u razvoju metodologije disolucijskih testova za predviđanja ponašanja lijeka *in vivo* zbog kompleksnosti i varijabilnosti uvjeta u gastrointestinalnom sustavu.^(38,39)



Slika 2. BCS klasifikacija djelatnih tvari prema svojstvima topivosti i permeabilnosti⁽⁴⁰⁾

Primjena sustava BCS klasifikacije djelatnih tvari lijeka kod ocjene mogućnosti njihove generičke supstitucije svakako doprinosi razumijevanju utjecaja različitih formulacija lijeka na potencijalne razlike u njihovoj farmakokinetici, odnosno *in vivo* učinku. Na sustavu BCS klasifikacije djelatnih tvari temelji se i znanstveno-regulatorni princip za mogućnost izuzimanja obaveze od provođenja ispitivanja bioekvivalencije generičkih lijekova (engl. *biowaiver*).

3.3.2. Pomoćne tvari i formulacija lijeka

Zakon o lijekovima definira generički lijek kao lijek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari i isti farmaceutski oblik kao referentni lijek. Pomoćne tvari lijeka u pravilu nemaju farmakodinamski učinak, ali mogu imati znatan utjecaj na farmakokinetičke osobine lijeka. To se naročito dobro ogleda kod lijekova s prilagođenim oslobađanjem, kod kojih se odgovarajućom primjenom pomoćnih tvari postiže terapijski poželjna bioraspoloživost djelatne tvari. Pomoćne tvari ugrađuju se u sastav lijeka u određenom omjeru, ovisno o njihovoj namjeni, npr. kao stabilizatori, emulgatori, zgušnjivači, konzervansi, adjuvansi, puferi, surfaktanti, punila i dr.

Ispitivanjem bioekvivalencije generičkog lijeka provjerava se učinak njegove formulacije na sistemsku bioraspoloživost djelatne tvari i uspoređuje s formulacijom referentnog lijeka. Komparativnim *in vitro* ili *in vivo* ispitivanjima lijekova za lokalnu primjenu koji djeluju lokalno ispituje se, direktno ili indirektno, utjecaj formulacije na bioraspoloživost djelatne tvari na mjestu poželjnog terapijskog učinka.⁽⁴¹⁾

Disolucijska ispitivanja lijekova su testovi kojima se *in vitro* pokušava predvidjeti njihovo *in vivo* ponašanje, najčešće kod krutih oralnih farmaceutskih oblika lijekova. Jedno ispitivanje usporedilo je disolucijskim testovima razlike u brzini i opsegu oslobađanju djelatnih tvari iz različitih krutih oralnih lijekova s trenutnim oslobađanjem s tržišta.⁽⁴²⁾ U ispitivanju su uspoređeni rezultati 13 originalnih (referentnih) lijekova i njihova 24 alternativna generička lijeka. Većina ispitanih lijekova zadovoljila je zahtjeve farmakopeje i postigla 85% otpuštanja djelatne tvari unutar 60 minuta, međutim neki generički lijekovi nisu zadovoljili ovaj zahtjev. Pojedini generički lijekovi pokazali su znatne razlike u opsegu oslobađanja u 60. i 120. minuti, odnosno sporije ili brže oslobađanje djelatne tvari u odnosu na njihov referentni lijek. Nadalje, pojedini generički lijekovi pokazali su nepotpuno oslobađanje djelatne tvari, dok je kod nekih generičkih lijekova utvrđena i značajna razlika u brzini oslobađanja između različitih serija istog lijeka. U zaključku ispitivanja navodi se kako rezultati jasno dovode u pitanje zamjenjivost originalnih i generičkih lijekova, odnosno međusobnu zamjenjivost generičkih lijekova. Disolucijska ispitivanja koja nastoje oponašati uvjete u ljudskom gastrointestinalnom traktu su dobro utvrđena, reproducibilna i pouzdana za karakterizaciju lijeka tijekom različitih faza njegovog životnog ciklusa. Međutim, definitivni zaključak o bioraspoloživosti, odnosno bioekvivalentnosti mora biti donesen usporedbom rezultata dobivenih *in vivo* i *in vitro*, što potvrđuju i autori navedenog ispitivanja, a sukladno je i s odredbama smjernice za ispitivanje bioekvivalencije.⁽⁴¹⁾

Razlike u kvalitativnom i kvantitativnom sastavu pomoćnih tvari između referentnog i generičkog lijeka u pojedinim slučajevima mogu imati utjecaja i na razlike u njihovoj sigurnosti primjene, ali i djelotvornosti. Europska komisija donijela je posebnu smjernicu o obavezi deklariranja sastava pojedinih pomoćnih tvari lijeka. U obrazloženju smjernice navodi se da se pomoćne tvari lijeka u

pravilu smatraju fiziološki inertnima. Ipak, budući da neke od pomoćnih tvari u određenim okolnostima doista pokazuju karakterističan učinak, potrebno je osigurati njihovu odgovarajuću i racionalnu primjenu u formulacijama lijeka.⁽⁴³⁾ Primjerice, alergijska reakcija na neku pomoćnu tvar može još više pogoršati opću kliničku sliku bolesnika. Laktoza u sastavu lijeka u intolerantnih osoba može uzrokovati gastrointestinalne poremećaje te poremetiti apsorpciju i promijeniti bioraspoloživost djelatne tvari. Za pojedine pomoćne tvari u sastavu lijeka njihov učinak ovisan je o putu primjene lijeka i dozi pomoćne tvari. Primjerice, glicerol pri oralnoj primjeni u dnevnoj dozi većoj od 10 g može uzrokovati glavobolju, žučne tegobe i proljev, dok pri rektalnoj primjeni već doza od 1 g može imati blagi laksativni učinak. Posebna pažnja u smjernici posvećena je odgovarajućem deklariranju pomoćnih tvari za koje je poznat izvjestan klinički učinak. Smjernicom nisu obuhvaćene druge tvari koje se mogu naći u lijeku, a mogu imati izvjestan učinak na organizam, kao npr. ostatne tvari iz proizvodnog procesa, onečišćenja, ostatna otapala ili razgradni produkti. Ispitivanja i standardi za sadržaj ovih tvari reguliran je smjernicama EMA-e za ispitivanja kakvoće lijeka, uključujući i ICH smjernice.

Kvalitativne ili kvantitativne razlike u sadržaju pomoćnih tvari u lijekovima za topičku primjenu, koje imaju potencijal izazvati lokalnu nadraženost kože ili sluznice, poput npr. propilenglikola ili benzalkonij-klorida, uzrokuju razlike u sigurnosti primjene topičkih lijekova.⁽⁴³⁾ U takvim slučajevima mogu biti potrebna dodatna ispitivanja sigurnosti primjene radi dokaza esencijalne sličnosti različitih formulacija topičkih lijekova.⁽³⁴⁾

Preosjetljivost ili intolerancija na neku pomoćnu tvar lijeka u pojedine osobe može joj taj lijek učiniti manje podnošljivim u odnosu na drugi esencijalno sličan lijek, koji ne sadrži problematičnu pomoćnu tvar. Iako se na razini populacije indiciranih bolesnika dva bioekvivalentna lijeka različitog sastava pomoćnih tvari mogu ocijeniti zamjenjivima, za pojedinu osobu iz navedenih razloga oni ne moraju imati podjednak odnos koristi i rizika primjene.

3.3.3. Farmaceutski oblik, jačina i put primjene lijeka

Zakon o lijekovima definira različite oralne farmaceutske oblike lijekova s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari istim farmaceutskim oblikom. Sukladno smjernici za ispitivanje bioekvivalencije⁽⁴¹⁾, pojedini kruti oralni oblici, poput tableta za žvakanje, raspadljivih tableta ili granula, zahtijevaju posebne uvjete ispitivanja bioekvivalencije, no u osnovi predstavljaju generičku alternativu tradicionalnim oralnim oblicima, tabletama i kapsulama.

Oralni farmaceutski oblici koji su u trenutku primjene u tekućem obliku, primjerice oralne suspenzije, oralne otopine ili šumeće tablete, u regulatornom smislu također predstavljaju generičku alternativu krutim oralnim oblicima, ukoliko su im bioekvivalentni. U kliničkom smislu oni mogu biti terapijski

ekvivalentni krutom oralnom lijeku čak i ukoliko se razlikuju u farmakokinetским osobinama. Nacionalne smjernice za generičku supstituciju pojedinih država dopuštaju zamjenu između tzv. farmaceutskih alternativa što se odnosi i na različite farmaceutske oblike lijeka namijenjene za isti put primjene.^(44,45,46) Procjena podobnosti generičke supstitucije propisanog lijeka s farmaceutski alternativnim lijekom u takvim slučajevima povjerena je farmaceutu koji izdaje lijek. Isti koncept farmaceutske alternative različitih farmaceutskih oblika namijenjenih za isti put primjene koristi se i u smjernici WHO koja propisuje zahtjeve za utvrđivanje međusobne zamjenjivosti generičkih lijekova.⁽⁴⁷⁾

Parenteralni farmaceutski oblici koji su namijenjeni za sistemsku dostavu djelatne tvari, poput transdermalnih, rektalnih ili inhalacijskih lijekova, ne smatraju se generičkim zamjenama za oralni lijek iako u kliničkom smislu mogu predstavljati njegovu terapijsku alternativu. U pojedinim slučajevima takvi lijekovi mogu se smatrati zamjenjivima ukoliko se njima može postići propisano doziranje (primjerice, zamjenjivost tekućih oralnih oblika i čepića antipiretika u pedijatrijskoj populaciji).

Generička supstitucija u pravilu se provodi lijekom iste jačine. Ako propisano doziranje predviđa podjelu krutog farmaceutskog oblika, isto treba biti moguće provesti s generičkom alternativom. Ujednačenost izražavanja jačine lijeka u nazivu lijeka od velike je važnosti za identifikaciju lijeka ali i njegovo pravilno doziranje. Razlike u izražavanju jačine zamjenskog lijeka mogu u bolesnika izazvati zabunu, te je u takvim situacijama potrebna dodatna pažnja i odgovarajuće obrazloženje farmaceuta koji izdaje lijek. Pojedini lijekovi u nekim slučajevima za ekvipotentnu dozu u istom farmaceutskom obliku mogu imati izraženu različitu jačinu. Takav je slučaj kod lijekova kojima se jačina izražava masom soli djelatne tvari, a sadrže različite soli djelatne tvari s različitom molekulskom masom. Primjerice, tableta od 10 mg perindoprilarginina je ekvipotentna tableti od 8 mg perindopril-*tert*-butilamina, a doza od 150 mg bupropionhidoklorida je ekvipotentna dozi od 174 mg bupropionhidrobromida.⁽³²⁾

Inhalacijski lijekovi predstavljaju skupinu kod kojih odgovarajuće izražavanje jačine ima naročitu važnost obzirom na specifičan put i način primjene. Tekući inhalati se u pravilu nalaze u spremnicima pod tlakom, a primjenjuju uz pomoć uređaja na spremniku (raspršivača) koji aktivacijom (najčešće potiskom) odmjerava i isporučuje određeni volumen otopine ili suspenzije u obliku aerosola. Propisano je da se jačina ovih lijekova izražava u količini djelatnih tvari koja se jednom aktivacijom uređaja za doziranje, odnosno jednim potiskom na dozator, izbacuju u odmjernu komoru raspršivača. Međutim u europskoj regulatornoj praksi izražavanje jačine ovih lijekova nije ujednačeno. Tako se njihova jačina izražava kao količina djelatne tvari “po potisku”, “u dozi”, “u inhalacijskoj dozi”, “u odmjernoj dozi”, “u isporučenoj dozi” ili bez naznake o volumenu. Deklariranje jačine ovih lijekova, jednoznačno je propisano od Europske uprave za kakvoću lijekova i zdravstvenu zaštitu (EDQM), ali

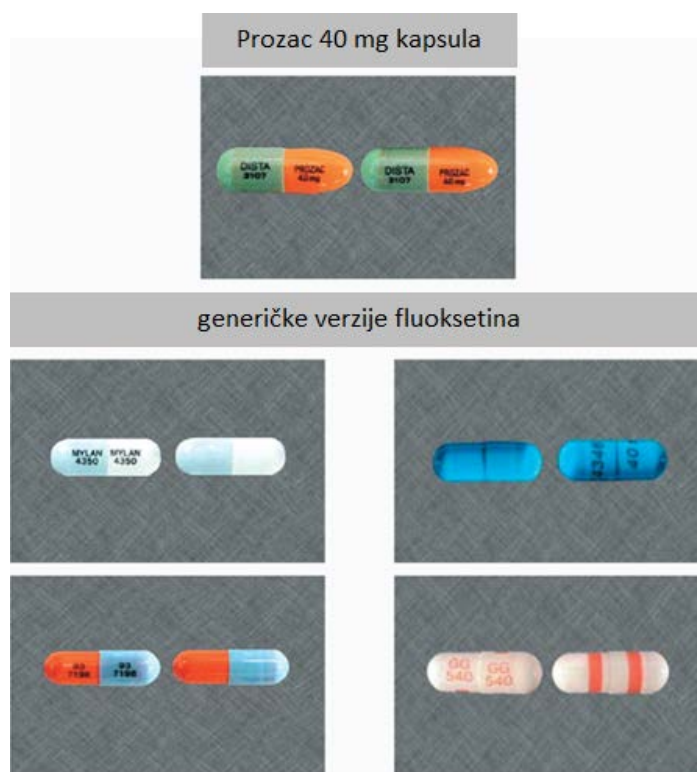
na tržištima članica EU nije konzistentno. Terapijska ekvivalencija ovih lijekova osim o njihovoj jačini ovisi i o osobinama uređaja za doziranje, odnosno fizikalno-kemijskim osobinama aerosola. Obzirom da su te osobine vrednovane prilikom odobravanja lijeka, dosljedno korištenje standardiziranih izraza i mjernih jedinica prilikom odobravanja lijeka osigurava jednostavniju procjenu njihove zamjenjivosti.

Tekućim oralnim lijekovima jačina se izražava količinom djelatne tvari u jedinici volumena. Ukoliko je lijek opremljen odmjernim pomagalom za doziranje (žličica, čašica, brizgaljka i sl.), jačina lijeka može se izraziti u volumenu odmjernog pomagala (npr. u 5 ml ili 10 ml), odnosno sukladno preporukama za doziranje u uputi o lijeku. Prilikom procjene zamjenjivosti tekućih oralnih oblika lijekova nominalno iste koncentracije potrebno je uzeti u obzir utjecaj razlika u navođenju jačine lijeka i razlika uputa za doziranje na sigurnost njihove primjene.

3.3.4. Fizičke osobine lijeka

Procjena fizičkih osobina generičkog lijeka u smislu zamjenjivosti s referentnim lijekom prema dostupnim podacima nije predmet regulatornih odredbi u Europskoj uniji. Suprotno tome, iskustva američke FDA dovela su do izdavanja smjernice koja propisuje kriterije sličnosti nekih fizičkih osobina generičkog i referentnog lijeka, poput veličine i oblika tablete i/ili kapsule.⁽⁴⁸⁾

Nakon opsežne pretrage medicinske i znanstvene literature te vlastitih iskustava, u FDA je ustanovljena značajna zabrinutost vezana uz razlike u veličini, obliku, boji i drugim fizičkim osobinama tableta. Ispitivanja su pokazala da promjene u fizičkim osobinama lijeka mogu utjecati na suradljivost bolesnika, te uzrokovati pogreške u liječenju. Štoviše, navodi se da je moguć i drugačiji terapijski odgovor uslijed pojave placebo ili nocebo učinka. Poteškoće bolesnika i zdravstvenih radnika sa ispravnom identifikacijom lijeka povećane su kada postoje razlike u izgledu između generičkog i referentnog lijeka, naročito u njihovoj boji i obliku. Rizik je naročito visok u starijih bolesnika koji svakoga dana uzimaju više lijekova i navikli su ih razlikovati prema obliku, boji i veličini (slika 3).



Slika 3. Razlike u izgledu originalnog lijeka (Prozac, Lilly) i generičkih verzija kapsula od 40 mg fluoksetina.⁽⁴⁹⁾

Nakon što je postalo jasno da razlike u izgledu između generičkog i referentnog lijeka ili između dva generička lijeka namijenjenih istoj indikaciji mogu negativno utjecati na prihvaćenost i primjenu generičkih lijekova, FDA je pristupila razvoju navedene smjernice. Ova smjernica je rezultat tzv. ekvivalentnosti usmjerene na bolesnika jer uzima u obzir percepciju “značajnih razlika” sa stanovišta bolesnika, odnosno korisnika lijeka.^(49,50) Smjernica preporuča ograničenje razlika u veličini tableta i kapsula, te sličan oblik generičkih tableta referentnima. Prilikom razvoja ciljanog profila kakvoće generičkog lijeka preporuča se uzeti u obzir i druge fizičke osobine tableta i kapsula referentnog lijeka, poput ovojnice, mase, površine, brzine dezintegracije i sklonosti bubrenju.

3.3.5. Rok valjanosti i uvjeti čuvanja lijeka

Bez obzira radi li se o originalnom lijeku s novom djelatnom tvari ili generičkom lijeku, dokumentacija o kakvoći lijeka mora uvijek biti cjelovita i samostalna. Kakvoća djelatne tvari i kakvoća lijeka uvjetovane su njihovim dizajnom, razvojem, procesnom kontrolom, kontrolom dobre proizvođačke prakse, validacijom procesa i primjenom specifikacija tijekom razvoja i proizvodnje.⁽³⁵⁾ Specifikacije zahtjeva kakvoće lijeka ovisit će dijelom o osobinama djelatne tvari, te se mogu podudarati s referentnim lijekom. Razlike u kvalitativnom i kvantitativnom sastavu pomoćnih tvari, procesu proizvodnje i/ili pakiranju lijeka mogu doprinijeti razlikama u fizikalno-kemijskim osobinama između referentnog i generičkog lijeka. Posljedica navedenoga je da se rok valjanosti, odnosno uvjeti

čuvanja generičkog lijeka mogu razlikovati od referentnog lijeka⁽⁵¹⁾ (tablica 4). Njihova terapijska ekvivalencija je sigurna samo unutar njihovog roka valjanosti, te ukoliko su čuvani sukladno propisanim uvjetima, o čemu je potrebno voditi računa kod generičke supstitucije.

Tablica 4. Rok valjanosti i uvjeti čuvanja potencijalno zamjenjivih lijekova koji sadrže ramipril, odobrenih u RH.⁽⁵²⁾

Lijek	Rok valjanosti	Uvjeti čuvanja
A	3 godine	ne zahtjeva posebne uvjete
B	2 godine	ne zahtjeva posebne uvjete
C	2 godine	ispod 25°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti
D	2 godine	ispod 25°C, u originalnom pakiranju
E	2 godine	ispod 25°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage
F	2 ili 3 godine (različite jačine)	ispod 25°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

3.3.6. Označavanje lijeka

Prema Zakonu o lijekovima označavanjem lijeka smatraju se (tekstualni) podaci na vanjskom i unutarnjem pakiranju, te je kao takvo predmet provjere kakvoće lijeka. Smjernicama Europske komisije^(53,54), Zakonom o lijekovima i pratećim propisima su definirani svi podaci koji se moraju, odnosno smiju nalaziti na vanjskom i unutarnjem pakiranju. Tijekom postupaka davanja ili izmjene odobrenja za stavljanje lijeka u promet, HALMED između ostaloga kao službeni dodatak rješenju odobrava tekst označavanja lijeka. Podaci označavanja na unutarnjem i vanjskom pakiranju lijeka moraju biti u skladu s podacima u sažetku opisa svojstava lijeka. Osim informacije o farmaceutskom obliku i jačini lijeka koja je u pravilu sadržana u nazivu lijeka, označavanje lijeka mora sadržavati sve relevantne podatke za potpunu identifikaciju lijeka: podatke o sastavu, putu i načinu primjene, upute o mjerama i uvjetima čuvanja lijeka kao i odlaganja neiskorištenog lijeka, roku valjanosti, te u pojedinim slučajevima podatke relevantne za djelotvornost i sigurnost primjene (npr. kontraindikacije, upozorenja i mjere opreza). Podaci koji proizlaze iz kakvoće generičkog lijeka mogu se razlikovati od onih za referentni lijek, dok su podaci o sigurnosti primjene u pravilu identični s onima za referentni lijek.

3.3.7. Pakiranje lijeka

3.3.7.1. Spremnik i oprema lijeka

Kakvoća unutarnjeg i vanjskog pakiranja lijeka ovise o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka, farmaceutskom obliku, putu i načinu primjene, te drugim relevantnim specifikacijama. Odgovarajući

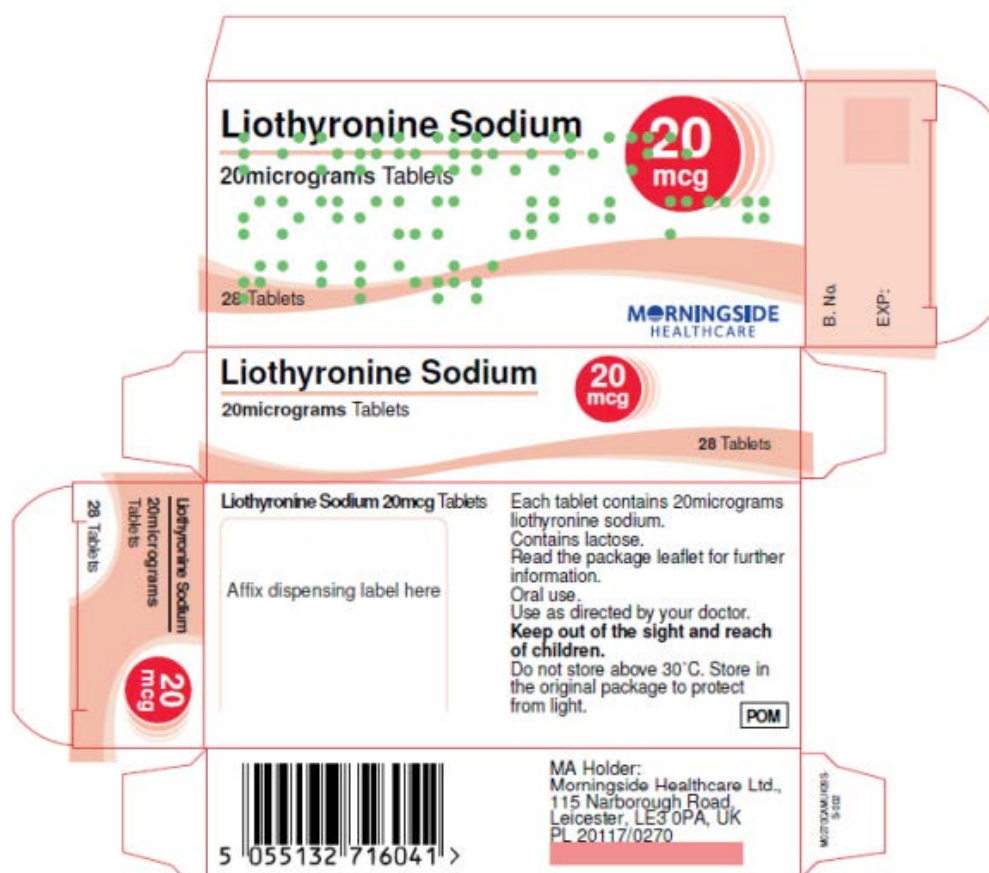
podaci o kakvoći pakiranja moraju biti sastavni dio dokumentacije lijeka i podložni su temeljitoj ocjeni regulatornih tijela. Specifikacije pojedinih materijala i vrsta spremnika koji se koriste za pakiranje lijeka opisane su u poglavljima Europske farmakopeje ili drugim referentnim standardima EDQM-a. O kakvoći pakiranja lijeka ovise u značajnoj mjeri uvjeti njegovog čuvanja i rok valjanosti. Ovisno o farmaceutskom obliku i načinu primjene, razlike u opremanju pakiranja lijekova mogu imati značajan utjecaj na mogućnost njihove odgovarajuće zamjene. Primjerice, ukoliko je spremnik tekućeg oblika lijeka opremljen za odmjeravanje doze ili direktno doziranje (npr. kapanjem ili sprejanjem), ili je lijek opremljen pomagalom za odmjeravanje doze (npr. graduiranom žličicom, menzurom ili brizgaljkom) potrebno je procijeniti mogućnost zamjene drugim lijekom koji nema istu opremu. Razlika između lijeka pakiranog u više jednodoznih spremnika i jedan višedozni spremnik može za korisnika lijeka biti percipirana kao značajna.

3.3.7.2. Veličina pakiranja lijeka

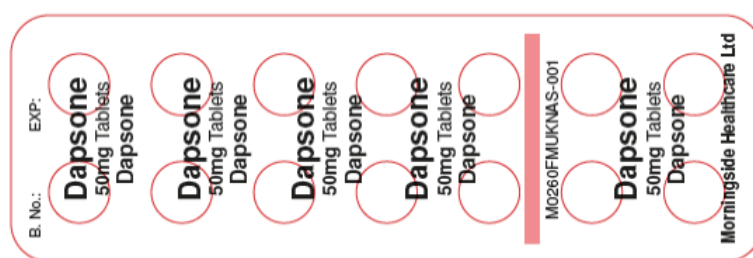
Veličina pakiranja sa stanovišta zamjenjivosti lijekova relevantna je u kategorijama farmaceutskih i kliničkih mjerila ali ne smije biti zanemarena niti farmakoe ekonomska kategorija. Veličina pakiranja zamjenskog lijeka mora zadovoljavati mogućnost primjene propisanih doza lijeka, režima doziranja i trajanja liječenja kao kod izvorno propisanog lijeka. Veličina pakiranja mora zadovoljiti mogućnost da lijek bude u cijelosti iskorišten unutar roka valjanost, naročito ukoliko je on dodatno skraćen nakon prvog otvaranja višedoznog spremnika. Prevelike ukupne količine lijeka u pakiranju predstavljaju rizik za sigurnost primjene, zahtijevaju angažman za primjenu mjera odgovarajućeg zbrinjavanja neiskorištenog lijeka te predstavljaju nepotreban financijski gubitak za bolesnika, odnosno sustav javnog zdravstva.⁽⁵⁵⁾

3.3.7.3. Izgled pakiranja lijeka

Nacrt vanjskog i unutarnjeg pakiranja lijeka obavezan je dio dokumentacije lijeka. On mora sadržavati sve tekstualne dijelove navedene u odobrenom označavanju lijeka i to u propisanom rasporedu i veličini pisma (slike 5 i 6). Veliki upliv na izgled vanjskog pakiranja lijeka ima marketing⁽⁵⁶⁾, obzirom da lijekovi nisu izuzeti od osnovnih načela robne ekonomije. Svjetska zdravstvena organizacija i nacionalna regulatorna tijela identificirali su probleme koji nastaju zbog sličnosti naziva lijeka, sličnosti samog izgleda lijeka, te sličnosti izgleda pakiranja lijeka.^(26,57) Izgled pakiranja lijeka mora osigurati sigurno razlikovanje između različitih lijekova, te razlikovanje različitih jačina istog lijeka od strane zdravstvenih radnika i bolesnika. Međutim sa stanovišta generičke supstitucije, vizualne razlike između pakiranja zamjenjivih lijekova mogu u bolesnika doprinijeti nepovjerenju u generičke lijekove i smanjenu suradljivost u liječenju.⁽⁵⁸⁾



Slika 5. Primjer nacrtu vanjskog pakiranja lijeka.



Slika 6. Primjer nacrtu unutarnjeg pakiranja lijeka.

3.4. Klinička mjerila zamjenjivosti lijekova

3.4.1. Dokaz terapijske ekvivalencije

Za farmaceutski ekvivalentne lijekove ili farmaceutske alternative mora biti potvrđeno da su terapijski ekvivalentni, kako bi se mogli smatrati međusobno zamjenjivima. Terapijska ekvivalencija može biti dokazana putem nekoliko eksperimentalnih metoda:

- komparativno ispitivanje bioraspoloživosti, odnosno bioekvivalencije (BE)
- komparativno farmakodinamsko ispitivanje
- komparativno kliničko ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene
- komparativno *in vitro* ispitivanje profila oslobađanja djelatnih tvari temeljeno na sustavu BCS

Prihvatljivost bilo kojeg ispitivanja u svrhu dokaza terapijske ekvivalencije ovisi o osobinama djelatne tvari i osobinama lijeka. U situacijama kada je koncentraciju lijeka moguće precizno kvantificirati u dostupnoj tjelesnoj tekućini, primjerice krvnoj plazmi, prednost se daje ispitivanju bioekvivalencije. Ukoliko primjena lijeka ne dovodi do mjerljivih koncentracija djelatne tvari u dostupnoj tjelesnoj tekućini, kao na primjer kod lijekova koji se primjenjuju lokalno i djeluju lokalno, tada može biti potrebno komparativno kliničko ili farmakodinamsko ispitivanje. U pojedinim situacijama terapijska ekvivalencija može se potvrditi *in vitro* ispitivanjem temeljenim na sustavu BCS ili odgovarajuće dokumentiranoj *in vitro/in vivo* korelaciji (IVIVC).⁽⁵⁹⁾

Generički lijek se razvija s namjerom da može terapijski zamijeniti referentni lijek. Zakon o lijekovima⁽¹⁾ sadrži sljedeću definiciju: Generički lijek je lijek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari^(a) i isti farmaceutski oblik^(b) kao i referentni lijek^(c) te čija je bioekvivalentnost s referentnim lijekom dokazana odgovarajućim ispitivanjima biološke raspoloživosti^(d).

(a) Istom djelatnom tvari smatraju se različite soli, esteri, eteri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi ili derivati djelatnih tvari, osim ako ne postoje značajne razlike u njihovim svojstvima u pogledu sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti.

(b) Istim farmaceutskim oblikom smatraju se različiti oralni oblici s trenutnim oslobađanjem.

(c) Referentni lijek je lijek koji je odobren ili je bio odobren u državi članici Europske unije na temelju potpune dokumentacije o kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka.

(d) Podnositelj zahtjeva nije obvezan dostaviti rezultate ispitivanja bioraspoloživosti ako može dokazati da generički lijek udovoljava uvjetima iz smjernica Europske komisije i EMA-e za ispitivanje bioekvivalencije.

3.4.2. Intraindividualna i interindividualna varijabilnost

Interindividualna varijabilnost bolesnika (varijabilnost populacije) u odgovoru na farmakoterapiju jedan je od glavnih problema kako u kliničkoj praksi tako i u razvijanju novih lijekova. Potencijalni rizici za farmakoterapijsku varijabilnost uključuju međusobne interakcije lijekova, dob bolesnika, oštećenu funkciju jetre, bubrega ili druge bolesti, navike poput pušenja ili pijenja alkohola. Od posebnog značenja i u najnovije vrijeme predmet istraživanja znanstvenih disciplina farmakogenetike/farmakogenomike su nasljedne predispozicije koje moduliraju farmakološki odgovor. Ustanovljeno je da varijabilnosti farmakoterapijskog odgovora mogu biti rezultat različitih genskih polimorfizama koji mogu utjecati na farmakokinetičke parametre: apsorpciju, dispoziciju, metabolizam i eliminaciju lijekova te farmakodinamiku koja je određena ciljnim mjestom lijeka, tj. receptorima.⁽⁶⁰⁾

Terapijski odgovor populacije bolesnika izmjeran u kliničkim ispitivanjima s originalnim lijekom definiran je statističkom manipulacijom podataka o individualnim odgovorima svakog ispitanika. Križnim dizajnom ispitivanja bioekvivalencije nastoji se smanjiti utjecaj interindividualne varijabilnosti na rezultate. Dokazom bioekvivalentnosti između originalnog i generičkog lijeka eliminiraju se na razini populacije mogući farmakokinetički uzroci njihove razlike u terapijskom odgovoru. Stoga se može pretpostaviti da je eventualna razlika u terapijskom odgovoru između dva bioekvivalentna lijeka u jednog bolesnika posljedica njegove intraindividualne varijabilnosti, koja bi se javila i između dvije doze istoga (originalnog ili generičkog) lijeka. Intraindividualna varijabilnost odgovora na farmakološko liječenje može biti posljedica promjena u fiziološkom stanju organizma koje utječe na farmakokinetičke i/ili farmakodinamske mehanizme, te je promjenjiva tijekom vremena.

Povrh intraindividualne i interindividualne varijabilnosti, nepreciznost, nedosljednost ili heterogenost u metodama mjerenja ishoda ispitivanja kojima se ocjenjuje odgovor na liječenje također mogu biti uzroci varijabilnosti terapijskog odgovora. Stoga proizlazi da farmakokinetičko ispitivanje ima veću senzitivnost od farmakodinamskog, a farmakodinamsko veću senzitivnost od komparativnog kliničkog ispitivanja da ustanovi razlike između dva istovrsna, farmakološki ekvivalentna lijeka.

3.4.3. Bioekvivalencija

Preduvjet za farmakološki učinak velikog broja djelatnih tvari i/ili njihovih metabolita je njihova odgovarajuća raspoloživost u sistemske cirkulaciji. Nakon prvog ulaska u sistemske cirkulaciju daljnja sudbina djelatne tvari, distribucija u druge odjeljke, metabolizam, eliminacija, posljedice su njenih intrinzičnih svojstava i fiziološkog stanja organizma. Povoljan terapijski učinak, odnosno povoljan odnos koristi i rizika primjene djelatne tvari kroz odgovarajuću sistemske ekspoziciju temeljito je ispitan i dokazan tijekom kliničkog razvoja i postmarketinškog praćenja originalnog lijeka.

Paradigma bioekvivaletnosti tvrdi da generičkom lijeku dostaje dokazati da istu djelatnu tvar može dostaviti u sistemsku cirkulaciju istom brzinom i u istoj količini. Za djelatnu tvar čija terapijska primjena podrazumijeva sistemsku izloženost, njena koncentracija u plazmi je indikator njene koncentracije na mjestu poželjnog terapijskog učinka. Kod takvih lijekova je ekvivalentna sistemska ekspozicija surogat za ekvivalentni terapijski učinak.

Koncept bioekvivalencije je stekao značajnu važnost u posljednjih tridesetak godina, te je postao osnova za odobravanje generičkih lijekova na globalnoj razini. Posljedično, kompetentna regulatorna tijela koncipirala su i razvila skup zahtjeva za odobravanje generičkih lijekova. Nastojanja regulatornih tijela i znanstvene zajednice na tom polju se nastavljaju u cilju razumijevanja i razvijanja učinkovitijeg i znanstveno utemeljenog pristupa procjeni bioekvivalencije različitih farmaceutskih oblika, uključujući neke posebno složene farmaceutske oblike i kompleksne djelatne tvari. Inovativni biološki lijekovi, koji su u proteklom desetljeću doživjeli značajnu ekspanziju, te kojima postupno istječe period tržišne ekskluzivnosti predstavljaju poseban izazov. Regulatorni princip u pogledu tih skupina lijekova se konceptualno oslanja na iskustva s generičkim lijekovima u smislu uštede vremena i resursa kroz izbjegavanje nepotrebnog ponavljanja ispitivanja na životinjama i ljudima.⁽³⁶⁾

3.4.3.1. Fizikalno-kemijska osnova ispitivanja bioekvivalencije

Ekvivalenciju u sadržaju djelatne tvari (kemijsku ekvivalenciju) dvaju lijekova je relativno jednostavno utvrditi. Odnos između kemijske ekvivalencije i bioekvivalencije vezan je uz razlike u fizikalnim osobinama djelatne tvari, vrste i osobine pomoćnih tvari, specifikacije dostavnog sustava i načina provjere njihove bioekvivalencije. Bez obzira na agregatno stanje gotovog lijeka, djelatna tvar lijeka mora biti oslobođena iz sustava dostave i u prvom koraku se otopiti u vodenom mediju. Nakon toga, djelatna tvar mora proći kroz jednu ili nekoliko lipofilnih barijera. Dok odgovarajuća formulacija dostavnog sustava lijeka može u određenoj mjeri promijeniti osobine oslobađanja djelatne tvari, osobine permeacije su inherentna posljedica njenih fizikalno-kemijskih osobina.

Apsorpcija djelatne tvari ovisi o njenom oslobađanju iz lijeka, njenoj topivosti i njenoj permeabilnosti duž probavnog sustava. Njena apsorpcija iz različitih šupljina ljudskog tijela ovisi o određenim općim principima, primjerice ona mora biti prisutna u otopljenom obliku, te odgovarajuće disperzirana u toj otopini. Ionizirani oblici djelatne tvari se najčešće ne mogu jednostavno apsorbirati, a važnu ulogu ima i veličina molekule. Farmakodinamski principi interakcije između djelatnih tvari i ciljnih receptora često su potaknute elektricitetom, stoga su djelatne tvari u velikom broju slučajeva po prirodi slabe kiseline ili slabe lužine. Sa stanovišta bioraspodjelivosti ova osobina može ih učiniti znatnije varijabilnima zbog potencijala za različite fizikalno-kemijske interakcije u organizmu.⁽³⁶⁾

3.4.3.2. Odnos bioraspoloživosti i učinka

Varijabilnost u bioraspoloživosti prisutna je u gotovo svim skupinama djelatnih tvari, te su često potrebne kemijske modifikacije za postizanje odgovarajuće bioraspoloživosti. Osim kemijskih modifikacija djelatne tvari, promjene u formulaciji lijeka također mogu značajno utjecati na bioraspoloživost. Prilikom razmatranja varijabilnosti bioraspoloživosti važno je uzeti u obzir da ona u znatnoj mjeri može utjecati na varijabilnost farmakološkog učinka lijeka. Kod djelatnih tvari koje za zadovoljavajući terapijski učinak moraju postići minimalnu djelatnu koncentraciju, nešto niža bioraspoloživost može značiti potpunu nedjelotvornost. Kod različitih djelatnih tvari slična varijabilnost u bioraspoloživosti može rezultirati različitim promjenama u farmakološkom učinku, ovisno o potentnosti lijeka, nagibu krivulje odnosa doze i učinka, te doznom području u kojem se ispituje bioraspoloživost.⁽⁶¹⁾

Cilj formuliranja sustava dostave lijeka je dizajnirati farmaceutski oblik s odgovarajućom kombinacijom sljedećih osobina:

- sadrži odgovarajuću količinu djelatne tvari
- ne sadrži strane (nepoželjne) tvari
- konzistentno dostavlja djelatnu tvar u sistemsku cirkulaciju potrebnom brzinom i u potrebnoj količini
- pogodan je za odgovarajući put primjene
- prihvatljiv je bolesniku

Osobine farmaceutskog oblika i odabir pomoćnih tvari u značajnoj mjeri odlučuju o konačnoj bioraspoloživosti lijeka. Pomoćne tvari mogu biti farmakološki inertne ili mogu utjecati na apsorpciju, biotransformaciju ili eliminaciju aktivne komponente lijeka. Za mnogo djelatnih tvari raspoloživo je više različitih farmaceutskih oblika, pa i puteva primjene, koji odgovarajuće ispunjavaju gore navedene glavne osobine.⁽⁶¹⁾

Farmakoterapijske osobine djelatne tvari imaju važnu ulogu u određivanju uvjeta za dokaz bioekvivalentnosti. Primjerice, lijekovi koji pokazuju uski terapijski indeks zahtijevaju preciznu demonstraciju bioekvivalentnosti i konzistentnost u ispunjavanju tih uvjeta.⁽³⁶⁾

3.4.3.3. Model sistemske ekspozicije

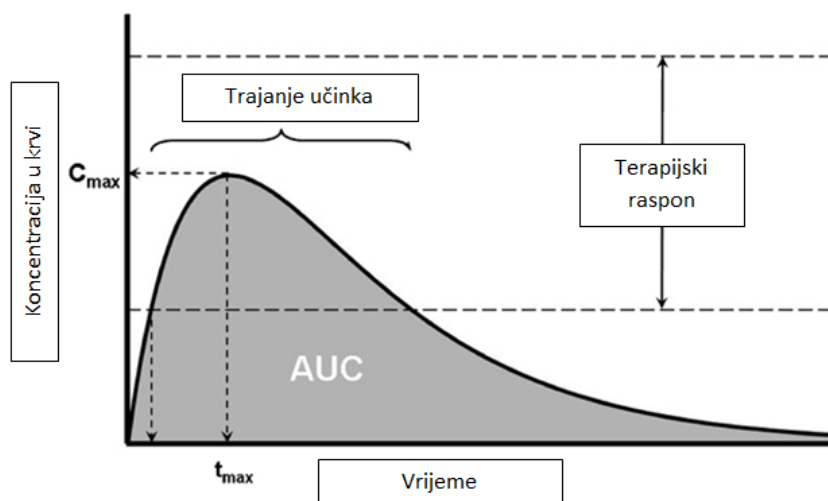
Kod svakog vrednovanja biorasploživosti potrebno je utvrditi farmakokinetiku osnovu zbog varijabilnosti različitih farmakokinetičkih modela. Obzirom da je svrha ispitivanja bioekvivalencije usporediti sistemska izloženost organizma molekulama djelatne tvari, to zahtjeva mjerenje i brzine i opsega njene apsorpcije iz dviju formulacija. Tradicionalno se u tu svrhu koriste parametri površine ispod krivulje koncentracije u odnosu na vrijeme (AUC) i vršne koncentracije (C_{max}) u farmakokinetičkom modelu bez odjeljaka.⁽³⁶⁾ U tom modelu sistemska biorasploživost djelatne tvari pod utjecajem je triju čimbenika:

- brzine i opsega otpuštanja iz lijeka
- brzine i opsega apsorpcije otopljene frakcije
- brzine eliminacije

Koncentracija djelatne tvari u plazmi nakon oralne primjene lijeka sa stanovišta ovih čimbenika može se promatrati u četiri faze, ovisno o veličinama apsorpcije i eliminacije:

- apsorpcija > eliminacija
- apsorpcija = eliminacija
- apsorpcija < eliminacija
- apsorpcija = eliminacija = 0

Izgled krivulje koncentracije u plazmi ovisi o relativnom odnosu brzine apsorpcije i brzine eliminacije (slika 7).



Slika 7. Krivulja koncentracije djelatne tvari u plazmi nakon oralne primjene lijeka s trenutnim oslobađanjem.

3.4.3.4. Biostatistički model

Statistički modeli koji se koriste za dokaz bioekvivalentnosti moraju biti dovoljno osjetljivi da otkriju razlike u brzini i opsegu apsorpcije koje nisu posljedica intraindividualne ili interindividualne varijabilnosti.⁽³⁶⁾ U analizi rezultata ispitivanja BE često se razmatra prosječna bioekvivalencija kao primarni ishod. Njena svrha je da pokaže da su populacijske prosječne vrijednosti relevantnih farmakokinetičkih parametara (AUC, C_{max}) ispitivanog i referentnog lijeka dovoljno slične. Utvrđivanje prosječne bioekvivalencije je u mnogim državama niz godina bio jedini kriterij za dokaz bioekvivalentnosti. Od vremena kada se više pažnje počelo posvećivati zamjenjivosti lijekova, žarište interesa postali su pojmovi individualne bioekvivalencije i populacijske bioekvivalencije.⁽⁶²⁾

Sadašnji, uglavnom harmonizirani zahtjevi za dokaz bioekvivalencije koriste kombinirani statistički test za prosječnu i populacijsku bioekvenciju, koristeći komponente srednje vrijednosti i varijance. Standardno se koriste dva jednostrana statistička testa nula-hipoteze neekvivalentnosti na razini značajnosti (α) od 0,05 te uz intervale pouzdanosti omjera T/R (ispitivani/referentni lijek) od 90% [$100 \cdot (1 - 2\alpha)\%$]. Broj ispitanika potreban za ovakav test (potvrdu ili odbacivanje hipoteze) ovisi o željenoj statističkoj snazi (najmanje 80%), o očekivanoj razlici između dva lijeka te o varijabilnosti farmakokinetičkih parametara djelatne tvari.

Bioekvivalentnost je dokazana ako se za farmakokinetičke parametre od primarnog interesa omjer logaritamski transformiranih geometrijskih srednjih vrijednosti ispitivanog i referentnog lijeka i raspon njihovih 90% intervala pouzdanosti nalaze unutar granica prihvatljivosti od 80,00% do 125,00%. Za djelatne tvari s uskim terapijskim indeksom granice prihvatljivosti za intervale pouzdanosti za AUC se sužuju na raspon od 90,00% do 111,00%. Suprotno, za djelatne tvari kod kojih je replikativnim dizajnom ispitivanja za referentni lijek utvrđena visoka varijabilnost vršne koncentracije (C_{max}), granice prihvatljivosti mogu se proširiti. Proširenje granica prihvatljivosti ovisi o zabilježenoj intraindividualnoj varijabilnosti referentnog lijeka, a najviše prošireni interval može iznositi od 69,84% do 143,19%. Uvjet za proširenje ovih granica je da vršna koncentracija nije klinički relevantna sa stanovišta sigurnosti primjene ili djelotvornosti lijeka.⁽⁴¹⁾

3.4.3.5. Interpretacija rezultata

Prema smjernici EMA-e za ispitivanje bioekvivalencije, dva lijeka smatraju se bioekvivalentnima ako se u odgovarajuće dizajniranom i provedenom ispitivanju/ispitivanjima pokaže za oba primarna farmakokinetička parametra da su unutar navedenih okvira biostatističke analize. Općenito, može se zaključiti da se dva lijeka smatraju bioekvivalentnima ako su farmaceutski ekvivalentni ili su farmaceutske alternative, te njihova brzina i opseg apsorpcije ne pokazuju značajnu razliku kada se primjene u istoj molarnoj dozi djelatne tvari i u sličnim eksperimentalnim uvjetima, pri jednokratnom

ili višekratnom doziranju. Neki lijekovi mogu se smatrati bioekvivalentnima kada su ekvivalentni u opsegu apsorpcije ali ne i u brzini apsorpcije. Takva je situacija moguća kod lijekova kojima je razlika u brzini apsorpcije namjerno postignuta, nije bitna sa stanovišta sigurnosti primjene niti presudna za održavanje učinkovitih razina djelatne tvari u stanju dinamičke ravnoteže, te je na odgovarajući način prezentirana u informacijama o lijeku.⁽³⁶⁾

Druga definicija bioekvivalencije navodi: dva lijeka su bioekvivalentna ukoliko su farmaceutski ekvivalentna, a njihova bioraspoloživost (brzina i opseg raspoloživosti) nakon primjene u istoj molarnoj dozi je toliko slična da se može očekivati u osnovi isti učinak u smislu djelotvornosti i sigurnosti primjene. Pri tome farmaceutska ekvivalencija podrazumijeva istu količinu djelatne/djelatnih tvari, isti farmaceutski oblik za isti put primjene i zadovoljenje istih ili usporedivih standarda.⁽⁶³⁾

Kod razmatranja terapijske zamjenjivosti referentnog i generičkog lijeka česte su pogrešne interpretacije rezultata ispitivanja bioekvivalencije. Nije istinita tvrdnja da razina djelatne tvari u cirkulaciji kod primjene generičkog lijeka može oscilirati između -20% i +25% u usporedbi s njenim razinama kod primjene referentnog lijeka. Raspon prihvatljivosti od -20% do +25% dio je kompleksnog statističkog izračuna koji se koristi kao pomoć pri procjeni bioekvivalencije i ne predstavlja stvarnu razliku u sadržaju djelatne tvari u cirkulaciji.⁽³⁶⁾

FDA je provela retrospektivnu analizu rezultata iz ukupno 2070 ispitivanja bioekvivalencije, korištenjem jedne doze lijeka, provedenih s generičkim oralnim lijekovima koji su odobreni između 1996. i 2007. godine u SAD. Izračunata je geometrijska srednja vrijednost i standardna devijacija svih omjera srednjih vrijednosti između referentnih i generičkih lijekova u ovim ispitivanjima. Za vrijednost C_{\max} ona je iznosila $1,00 \pm 0,06$, a za AUC je iznosila $1,00 \pm 0,04$. Ovi rezultati su pokazali da između referentnih i generičkih lijekova prosječna razlika u bioraspoloživosti djelatne tvari u plazmi iznosi oko 4% (tablica 5). Ista varijacija bioraspoloživosti izmjerena je vrlo često i između dviju serija referentnih lijekova.⁽⁶⁴⁾

Tablica 5. Prosječna relativana razlika geometrijskih srednjih vrijednosti primarnih farmakokinetičkih parametara između generičkih i referentnih lijekova.⁽⁶⁴⁾

Vrsta čvrstog oralnog farm. oblika	C_{\max}		AUC_t		AUC_{\inf}^*	
	Broj ispitivanja	Prosječna razlika (%)	Broj ispitivanja	Prosječna razlika (%)	broj ispitivanja	prosječna razlika (%)
Svi oblici	2070	$4,32 \pm 3,54$	2070	$3,56 \pm 2,85$	1939	$3,52 \pm 2,86$
IR oblici	1788	$4,43 \pm 3,50$	1788	$3,15 \pm 2,66$	1693	$3,08 \pm 2,61$
MR oblici	282	$5,44 \pm 3,99$	282	$3,79 \pm 3,12$	246	$3,81 \pm 3,16$
IR = trenutno oslobađanje; MR = prilagođeno oslobađanje * Za AUC_{\inf} navedeno je manje vrijednosti jer u nekim ispitivanjima nije bilo moguće ekstrapolirati krivulju koncentracije u beskonačnost						

Bez obzira na navedene rezultate, identificirana su neka pitanja koja zahtijevaju rješenje u slučajevima kliničkih ispitivanja koja mjere PK ishode, primjerice:

- bioekvivalentnost vrlo loše formuliranih originalnih lijekova – u slučajevima kada lijek iz iste proizvodne serije nije sam sebi bioekvivalentan.
- sličnost krivulja koncentracije u vremenu – jedna vršna točka naprama više vršnih točaka krivulje, kombinirane formulacije s trenutnim i produljenim oslobađanjem.
- treba li vrijeme do postizanja vršne koncentracije (T_{max}) generičkog lijeka biti isto/slično onom kod referentnog lijeka, bilo kod pojedinačnog ili kroničnog doziranja?
- treba li ispitivanje bioekvivalencije uz hranu biti obavezno za sve lijekove kako bi se ustanovilo prebrzo otpuštanje djelatne tvari ili smanjena bioraspoloživost?
- koje su osobine reprezentativne populacije zdravih ispitanika ili bolesnika za ispitivanje bioekvivalencije, kakav je utjecaj spola, dobi, rase i kako se oni odnose na rezultate ispitivanja bioekvivalencije uz hranu?⁽⁶⁵⁾

3.4.3.6. Izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*)

Posljednjih godina je razvoj *in vitro* modela ispitivanja doveo do predviđanja farmakokinetike farmaceutskih oblika primjenom *in vivo-in vitro* korelacije (IVIVC), što je predstavljalo glavno žarište interesa farmaceutske industrije, akademske zajednice i regulatornih tijela. Glavni razlog za prihvaćanje IVIVC modela je izbjegavanje nepotrebnog izlaganja ljudi lijekovima, a drugi razlog je smanjenje troškova razvoja generičkog lijeka. Kao rezultat odgovarajuće primjene IVIVC, veliki broj lijekova je izuzet od obaveze provođenja ispitivanja bioekvivalencije u svrhu dobivanja odobrenja za stavljanje u promet od strane različitih regulatornih tijela.⁽⁶⁶⁾

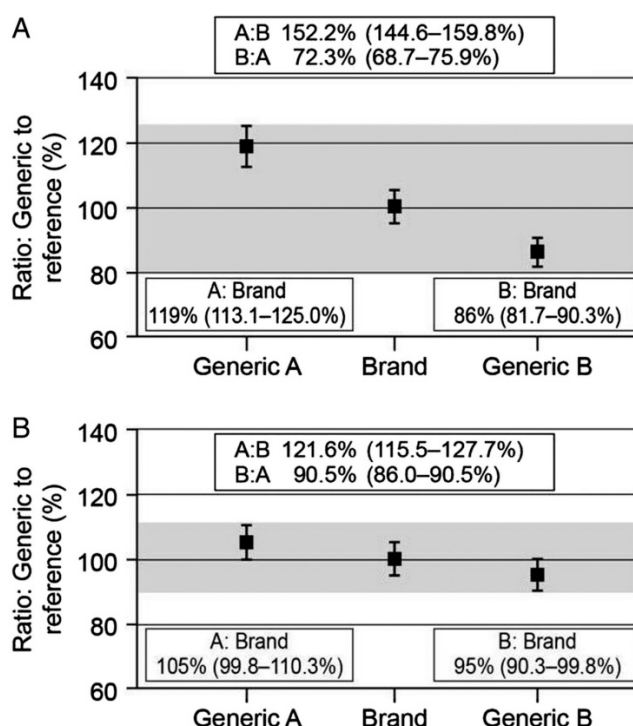
Sustav biofarmaceutске klasifikacije (BCS) je znanstveni okvir za razvrstavanje djelatnih tvari temeljem njihovih svojstva topivosti u vodi i crijevnoj permeabilnosti. Kada se unutar ovog okvira BCS sustav kombinira s odgovarajućim *in vitro* ispitivanjima brzine oslobađanje djelatne tvari iz farmaceutskog oblika, postaje alat za dobivanje rezultata kojima se može opravdati zahtjev za izuzeće od provođenja ispitivanja bioekvivalencije.

IVIVC model u kombinaciji s odgovarajućim *in vitro* ispitivanjima moguće je koristiti i u pojedinim situacijama kod djelatnih tvari kojima BCS klasifikacija ne dopušta potpuno izuzimanje od provođenja *in vivo* ispitivanja bioekvivalencije. Kod razvoja generičkog lijeka prezentiranog u više različitih jačina, u određenim slučajevima dovoljno je provesti *in vivo* ispitivanje bioekvivalencije samo s jednom, obično najvećom jačinom lijeka. Odgovarajućom statističkom usporedbom rezultata *in vitro* brzine oslobađanja djelatne tvari iz bio-serije s ostalim jačinama predviđa se njihovo jednako *in vivo* ponašanje. Za takvu ekstrapolaciju rezultata ispitivanja bioekvivalencije na ostale jačine lijeka trebaju

biti zadovoljeni neki specifični uvjeti, poput linearne farmakokinetike u rasponu ispitivanih doza, proporcionalnost u kvantitativnom sastavu i jednak postupak proizvodnje svih jačina lijeka.

3.4.3.7. Bioekvivalencija i generička supstitucija

Postupak odobravanja generičkog lijeka otvara i pitanje međusobne zamjenjivosti dvaju generičkih lijekova od kojih je za svaki dokazana BE samo s referentnim lijekom. Iako su dvije generičke formulacije lijeka bioekvivalentne s referentnim lijekom, one ne moraju biti međusobno bioekvivalentne (slika 8, situacije A i B).



Slika 6. Bioekvivalencija i zamjenjivost. (A) Normalne granice bioekvivalentnosti (80%-125%). (B) Granice bioekvivalentnosti za lijekove uskog terapijskog indeksa (90%-111%). Generički lijek A i generički lijek B pokazuju bioekvivalentnost s referentnim lijekom, ali generički lijek A nije bioekvivalentan s generičkim lijekom B, budući da su 90% intervali pouzdanosti njihovog omjera prosječnih vrijednosti izvan granica bioekvivalentnosti.⁽⁶⁷⁾

Potencijal za tako velike razlike u bioraspoloživosti između različitih formulacija vodio je prema uvođenju strožih granica za dokaz bioekvivalencije lijekova uske terapijske širine. Iako je i kod suženih granica moguće da generički lijekovi koji su bioekvivalentni s referentnim lijekom ne budu međusobno bioekvivalentni (slika 8, situacija B), uže dopuštene granice znače i manju razliku između generičkih lijekova.⁽⁶⁷⁾ Osim navedenog, razvijeni su i brojni matematički modeli kojima se

potencijalna zamjenjivost generičkih lijekova ispituje putem indirektne usporedbe.^(68,69) Pojedini autori tvrde kako varijabilnost između generičkih lijekova može predstavljati razlog za zabrinutost, pogotovo kada je na tržištu veliki broj različitih generičkih formulacija jednog referentnog lijeka. Višekratni prijelaz na različite formulacije generičkog lijeka može uzrokovati značajniju varijabilnost bioraspoloživosti i posljedično loše dugoročne ishode liječenja.⁽⁷⁰⁾

Trenutni opće prihvaćeni standardi za ispitivanje bioekvivalencije koriste iste kriterije dokaza bioekvivalentnosti za originalne i generičke lijekove. Proizvođači originalnih lijekova često reformuliraju svoje lijekove nakon što provedu klinička ispitivanja kojima su dokazali njihovu djelotvornost i sigurnost primjene. Da bi dobili odobrenje za takvu izmjenu, proizvođači referentnog lijeka moraju provesti jednako dizajnirano ispitivanje bioekvivalencije kakvo se zahtjeva i od proizvođača generičkog lijeka. Ista situacija zamjene originalnog za originalni lijek nastaje kod proširenja linije novim farmaceutskim oblikom. Originalni lijek može biti prezentiran u više farmaceutskih oblika, primjerice kao kapsula s trenutnim oslobađanjem, orodisperzibilna tableta, tableta s prilagođenim oslobađanjem, oralna otopina ili transdermalni flaster. Odobrenje novog farmaceutskog oblika originalnog lijeka može biti poduprto i novim kliničkim podacima, no u nekom situacijama može dostajati i konvencionalno ispitivanje bioekvivalencije između odobrenog i novog farmaceutskog oblika koje tada predstavlja njegov glavni dokaz djelotvornosti i sigurnosti primjene. Jednaki dizajn ispitivanja bioekvivalencije uključuje i jednaku statističku varijabilnost između dvije formulacije referentnog lijeka kao i između referentnog i generičkog lijeka. Iz tog razloga nema osnove očekivati da generički lijek odstupa od referentnog lijeka u kliničkom učinku više nego nova formulacija referentnog lijeka od njegove prijašnje formulacije.⁽⁷¹⁾

3.4.4. Posebne skupine lijekova

Kod pojedinih skupina lijekova bioekvivalencija se može, odnosno mora dokazivati modificiranjem temeljnih metoda i dizajna ispitivanja bioekvivalencije. Štoviše, kod pod pojedinih lijekova tako dokazana bioekvivalencija ne implicira bezuvjetno i mogućnost izravne generičke supstitucije, te je često potrebna procjena od slučaja do slučaja. Međutim, zajednička ideja u ispitivanju terapijske djelotvornosti takvih lijekova je relevantna usporedba s referentnim lijekom u smislu postizanja jednake bioraspoloživosti djelatne tvari na mjestu željenog terapijskog učinka.

Jedna od takvih posebnih skupina lijekova su lijekovi s djelatnim tvarima intrinzično visoke varijabilnosti. U znanstvenoj zajednici postoje dvojbe o najboljem načinu utvrđivanja bioekvivalencije, odnosno terapijske ekvivalencije visoko varijabilnih lijekova. U ispitivanjima takvih lijekova često je potrebno uključiti veliki broj ispitanika da bi se postigla dovoljna statistička snaga za dokaz bioekvivalentnosti. Tada raste rizik proizvođača u pogledu troškova ispitivanja, što uključuje i nepotrebno prekomjerno ispitivanje na zdravim ljudima, dok se s druge strane ne smanjuje rizik za

potrošača/bolesnika. Ipak, visoko varijabilni lijekovi su uglavnom lijekovi širokog terapijskog indeksa i u pravilu je kod njih rizik za potrošača nizak. Europski regulatorni pristup u ovakvim slučajevima dopušta izvjesno proširenje granica za dokaz prosječne populacijske bioekvivalencije temeljem odgovarajuće dokazane varijabilnosti referentnog lijeka. Takav pristup u SAD regulatorno nije prihvaćen, ali ipak postoji koncenzus oko „stupnjevite“ prosječne bioekvivalencije koja se temelji na svojstvima referentnog lijeka.⁽⁷²⁾

Druge osobite skupine lijekova u pogledu dokaza bioekvivalentnosti, odnosno terapijske ekvivalentnosti, uključuju lijekove s djelatnim tvarima:

- kiralne strukture
- endogenog porijekla
- polimorfnog metabolizma
- uskog terapijskog indeksa

Svaka od ovih skupina zahtjeva drugačiji pristup dokazu bioekvivalentnosti kada je u pitanju dizajn ispitivanja, odabir odgovarajućeg analita ili markera, ili korištenje odgovarajućeg statističkog testa za potvrdu hipoteze o bioekvivalentnosti.

Pored navedenih posebnih skupina djelatnih tvari postoje i određene skupine lijekova i farmaceutskih oblika koje predstavljaju jedinstveni izazov za utvrđivanje bioekvivalentnosti, odnosno terapijske ekvivalentnosti. U takve lijekove mogu se svrstati sljedeće skupine:

- transdermalni lijekovi
- inhalacijski lijekovi
- lijekovi za pulsatilnu dostavu
- kompleksni intravenozni sustavi
- lijekovi za neinvazivnu lokalnu dostavu
- biotehnološki lijekovi⁽⁶⁵⁾

Za neke od navedenih skupina lijekova modifikacijama temeljnog dizajna ispitivanja bioekvivalencije ustanovljene su validirane i reproducibilne metode dokaza bioekvivalentnosti koje su regulatorno prihvatljive. Ipak, u pojedinim slučajevima kod takvih lijekova dokaz bioekvivalentnosti ne implicira bezuvjetno mogućnost generičke supstitucije. U znanstvenoj literaturi postoji heterogenost stavova i njihovih obrazloženja o različitim skupinama lijekova koji trebaju biti izuzeti iz procesa generičke supstitucije. Pojedine skupine takvih lijekova, koji zahtijevaju naročitu pažnju pri ocjeni moguće terapijske supstitucije, opisane su u narednim dijelovima ovog poglavlja.

3.4.4.1. Lijekovi uske terapijske širine

Terapijska širina (ili terapijski prozor) lijeka je pojam koji odražava raspon koncentracija lijeka koje osiguravaju terapijski učinak bez neprihvatljive toksičnosti. Lijekovi uske terapijske širine (ili terapijskog prozora) u pravilu su lijekovi malog terapijskog indeksa.⁽¹⁰⁷⁾

Terapijski indeks lijeka je vrijednost koja daje informaciju o odnosu između poželjnog (terapijskog) i štetnog (toksičnog) učinka lijeka. Ova informacija važna je tijekom pretkliničkog razvoja za djelatne tvari koje kandidiraju za prelazak u kliničku fazu razvoja. Kada se u pretkliničkoj fazi razvoja utvrdi da djelatna tvar ima uski terapijski indeks, najčešće se prekida daljnje istraživanje ukoliko pretpostavljene koristi lijeka nisu dovoljno velike ili ako već postoje sigurnije terapijske alternative. Terapijski indeks izračunava se temeljem dvije veličine dobivene u nekliničkim ispitivanjima: efektivne doze (ED_{50}) i letalne doze (LD_{50}). ED_{50} je doza lijeka koja je farmakološki djelotvorna u 50% populacije, odnosno koja provocira 50% odgovora u biološkom sistemu. LD_{50} je doza koja uzrokuje smrt u 50% bioloških modela (ispitivanih životinja). Terapijski indeks je omjer između LD_{50} i ED_{50} . Općenito se smatra da lijek ima dobru sigurnosnu granicu ako je terapijski indeks veći od 10. Lijek kojem je terapijski indeks 2 ili manji smatra se lijekom uske terapijske širine (NTI).⁽⁷³⁾ Među lijekove koji se tipično smatraju NTI lijekovima ubrajaju se npr. litij, ciklosporin, varfarin, fenitoin, levotiroksin, karbamazepin, digoksin, kinidin i teofilin. Pronalaskom novih lijekova može se očekivati proširenje ovog popisa.

Prema smjernici za ispitivanje bioekvivalencije u ispitivanju lijekova uske terapijske širine dopušteni raspon 90% intervala pouzdanosti za AUC potrebno je suziti na 90,00-111,11%. Kada je to potrebno iz razloga sigurnosti ili djelotvornosti isto je potrebno učiniti i za C_{max} . Međutim, u smjernici se navodi da nije moguće odrediti skup kriterija u svrhu kategorizacije NTI lijekova, te se o svrstavanju pojedinog lijeka u tu skupinu mora odlučivati od slučaja do slučaja, temeljeno na razmatranju kliničkih podataka.⁽⁴¹⁾

Između članica EU ne postoji konsenzus u pitanju kriterija za dokaz bioekvivalentnosti, niti za mogućnosti i/ili protokole generičke supstitucije NTI lijekova. Primjerice, danska regulatorna agencija propisuje za sve generičke lijekove da 90% intervali pouzdanosti za AUC i C_{max} moraju uključiti vrijednost od 100%, bez obzira je li dopušteni raspon za njih sužen ili je standardan (od 80,00% do 125,00%). Za sve djelatne tvari ili klase koje su objavljene na njenom popisu NTI lijekova, danska agencija zahtjeva suženje raspona prihvatljivosti na 90,00-111,11% za AUC i C_{max} u ispitivanjima bioekvivalencije. Za lijekove kojima je temeljem ovih kriterija dokazana bioekvivalentnost, danska agencija bez dodatne ocjene prihvaća mogućnost zamjenjivosti u smislu generičke supstitucije, uz izuzetak tiroksina, ciklosporina i takrolimusa. Regulatorna agencija Belgije objavila je popis 31 djelatne tvari za koje smatra da imaju usku terapijsku širinu ili su visoko toksične. Popis NTI lijekova

Danske i Belgije u znatnoj mjeri se podudaraju. Međutim, za razliku od danske agencije, lijekove koji sadrže jednu od djelatnih tvari s popisa belgijska agencija ne smatra bezuvjetno zamjenjivima u smislu generičke supstitucije, bez obzira na dokazanu bioekvivalenciju sa suženom granicom za intervale pouzdanosti.⁽⁷⁴⁾

Pojam lijeka uske terapijske širine uobičajeno se koristi kada se govori o lijekovima koje odlikuje tzv. kritičnost doze. Regulatorni dokumenti FDA za ovu skupinu lijekova koriste pojam lijekova uskog terapijskog omjera, a definiraju ih sljedećim osobinama:

- medijan letalne doze (LD_{50}) je manje od dvostruko veći od medijana djelotvorne doze (ED_{50}), ili
- najmanja toksična koncentracija lijeka u krvi je manje od dvostruko veća od najmanje djelotvorne koncentracije, i
- sigurna i djelotvorna primjena lijeka zahtjeva pažljivu titraciju i nadzor bolesnika

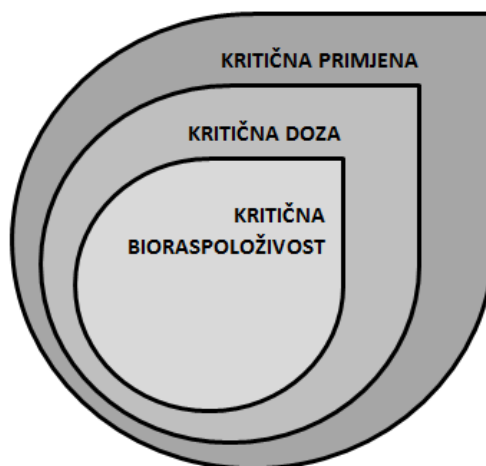
Neke stručne skupine, poput Američkog farmaceutskog udruženja (*American Pharmaceutical Association*), zamjeraju navedenoj definiciji lijeka uske terapijske širine kako implicira da je jedina važna osobina lijeka omjer između toksične i djelotvorne doze. Tvrdi se da takva definicija lijeka uske terapijske širine izostavlja važnost učinka kojeg lijek može imati izravno na bolesnika. Iz tog razloga u razmatranja problematike primjene ovih lijekova sve češće se koristi pojam lijeka kritične doze, a definicija takvog lijeka obuhvaća sljedeće osobine:

- uska terapijska širina
- potreba nadzora razine djelatne tvari u krvi
- doziranje temeljeno na tjelesnoj težini ili drugom strogo individualiziranom kriteriju
- postojanje rizika od ozbiljnih kliničkih posljedica predoziranja ili poddoziranja, i
- strma linija odnosa doze i (korisnog i/ili štetnog) učinka

Za potrebe razvoja znanstveno-stručnog okvira za učinkovitu analizu problematike primjene ove skupine lijekova u nastavku je zaključeno kako pojam NTI lijeka ili lijeka kritične doze nije dovoljan. Stoga je za potrebe ove analize postavljen okvir koji se sastoji od definicija i interakcija tri specifična pojma:

- a. Lijek kritične primjene
- b. Lijek kritične doze
- c. Lijek kritične bioraspoloživosti⁽⁷⁵⁾

Korelacija ovih pojmova prikazana je tzv. Vennovim dijagramom (slika 9).



Slika 9. Vennov dijagram za razumijevanje kritičnih lijekova.⁽⁷⁵⁾

3.4.4.1.1. Lijekovi kritične primjene

Lijek kritične primjene je onaj lijek koji se primjenjuje u bolesnika s jednom ili više osobina koje mogu imati nepovoljan učinak na sigurnost i djelotvornost tretmana, što za posljedicu može imati negativan ishod liječenja. Bilo koji lijek može postati lijek kritične primjene u pojedinog bolesnika (npr. u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega) ili skupine bolesnika (npr. u novorođenčadi). Kod lijeka kritične primjene naglasak je na varijabilnim čimbenicima bolesnika, kao suprotnost specifičnostima formulacije lijeka ili farmakokinetским osobinama djelatne tvari. Individualni čimbenici koji u pojedinog bolesnika mogu imati takav učinak mogu biti npr. specifičnosti liječene bolesti, komorbiditeti, konkomitantno liječenje, dob bolesnika, fizičko i/ili mentalno stanje i (sposobnost za) suradljivost. Prema Vennovom dijagramu svi lijekovi kritične doze i kritične bioraspoloživosti pripadaju skupu lijekova kritične primjene. Iako bi se svaki lijek mogao uvrstiti u kategoriju lijeka kritične primjene, svrha uvođenja ovog pojma je identificirati lijekove koji se primjenjuju u osoba koje su, možda samo privremeno, pod povišenim rizikom za negativan ishod liječenja. Lijekovi koji se primjenjuju u vrlo mladih ili vrlo starih bolesnika, kod vrlo teških bolesti, ili u osoba koje imaju značajno oštećenje funkcije jetre, srca, pluća, mozga ili bubrega, ulaze u kategoriju lijekova kritične primjene. Svaki liječnik ima odgovornost sudjelovati u procjeni da li lijek u pojedinog bolesnika u određeno vrijeme, te u specifičnom fiziološkom stanju i okolnostima liječenja predstavlja lijek kritične primjene.⁽⁷⁵⁾

3.4.4.1.2. Lijekovi kritične doze

Lijek kritične doze je onaj kod kojeg mala promjena u dozi ili koncentraciji u sustavnoj cirkulaciji rezultira klinički značajnim promjenama u učinkovitosti ili toksičnosti. Primjenu lijeka kritične doze potrebno je razmatrati u kontekstu specifičnosti svakoga bolesnika, stoga je svaki lijek kritične doze prema Vennovom dijagramu ujedno i lijek kritične primjene. No, kod lijeka kritične doze naglasak je na samom lijeku – specifičnostima formulacije i farmakokinetikim čimbenicima. To je lijek koji se mora primijeniti u vrlo preciznoj dozi da bi se postigao terapijski, a izbjegao toksični učinak. U tu svrhu često je potrebno tijekom primjene rutinski kontrolirati razinu lijeka ili nekog markera u cirkulaciji. Dobar primjer lijeka kritične doze je fenitoin, primarno zbog potencijala zasićenja metaboličke eliminacije (Michaelis-Mentenova farmakokinetika). Nelinearna priroda metabolizma fenitoina uzrokuje strmu krivulju odnosa doze i koncentracije. U početku titracije znatno povećanje doze rezultira malim povećanjem koncentracije lijeka u plazmi a kada se doze lijeka približe strmom dijelu krivulje vrlo maleno povećanje doze vodi disproporcionalno velikom povećanju koncentracije u krvi. Štoviše, fenitoin se u visokom stupnju veže na različite serumske proteine, što za posljedicu ima velike fluktuacije nevezane frakcije lijeka kod različitih patoloških stanja, npr. kod kongestivnog zatajenja srca, zatvorenih ozljeda glave ili pothranjenosti. Temeljem navedenog fenitoin treba smatrati lijekom kritične doze i kritične primjene.⁽⁷⁵⁾

3.4.4.1.3. Lijekovi kritične bioraspoloživosti

Svaki lijek koji pripada skupini kritične bioraspoloživosti je ujedno lijek kritične doze i kritične primjene. Kritična bioraspoloživost posljedica je inkonzistentnosti u oslobađanju i apsorpciji djelatne tvari iz lijeka. Varijabilnost apsorpcije najčešće je uvjetovana formulacijom lijeka, tako da pojedine formulacije iste djelatne tvari mogu ali i ne moraju biti lijekovi kritične bioraspoloživosti.

Lijek može biti kritične bioraspoloživosti ovisno u putu primjene. Primjerice, nitroglicerina uzet kroz usta biva opsežno razoren metabolizmom prvog prolaza i njegova bioraspoloživost je tada izuzetno niska. Suprotno, ukoliko se aplicira putem koji zaobilazi portalni krvotok, sublingvalno ili intravenozno, tada on nije lijek kritične bioraspoloživosti jer ne podliježe metabolizmu prvog prolaza.⁽⁷⁵⁾

3.4.4.2. Lijekovi koji se primjenjuju lokalno i djeluju lokalno

Lijekovi koji se primjenjuju lokalno i djeluju lokalno su velika skupina lijekova različitih farmaceutskih oblika i puteva primjene, a u njih se ubrajaju:

- topički lijekovi

- lijekovi za primjenu u nos, oko ili uho
- lijekovi za inhalaciju
- lijekovi za intravaginalnu primjenu
- lijekovi za lokalno djelovanje u probavnom sustavu

Zajedničko je ovim lijekovima da djelatnu tvar na mjesto poželjnog terapijskog učinka ne dostavljaju putem sistemske cirkulacije, već lokalnom, u pravilu neinvazivnom primjenom. Sistemska ekspozicija koja nastaje primjenom ovih lijekova nije u korelaciji s njihovim terapijskim učinkom, već je najčešće nepoželjna zbog štetnih sistemskih učinaka. Stoga se između farmaceutski ekvivalentnih lijekova ove skupine terapijska ekvivalencija ne može dokazati standardnim ispitivanjem bioekvivalencije. Generička formulacija lijeka koja se primjenjuje lokalno i djeluje lokalno stoga već po zakonskoj definiciji nije generički, već najčešće hibridni lijek. Količina i vrsta podataka potrebnih da se za takav lijek dokaže terapijska ekvivalencija i/ili zamjenjivost s referentnim lijekom znatno varira i ovisi o nizu čimbenika.

Smjernica EMA-e za razvoj lijekova koji se primjenjuju lokalno i djeluju lokalno⁽³⁴⁾ primjenjuje se već više od 20 godina bez ikakvih revizija i dopuna. Stoga bi se moglo zaključiti da su temeljni principi dokaza terapijske djelotvornosti ove skupine lijekova u smjernici jasno i nedvosmisleno postavljeni. Temeljni postulat smjernice je da su u svrhu dokaza terapijske ekvivalencije klinička ispitivanja u principu neophodna, no mogu se koristiti i alternativni modeli: farmakodinamska ispitivanja, ispitivanja lokalne raspoloživosti, ispitivanja na animalnim ili *in vitro* modelima. Uvjet je da su modeli odgovarajuće validirani. Tijekom posljednjih godina ispitivanja lijekova za lokalnu primjenu su znatno napredovala te je u praksi sve više modela koji su prihvatljiva zamjena za klinička ispitivanja. Postalo je evidentno da su ispitivanja terapijske ekvivalencije temeljena na kliničkim ili farmakodinamskim ishodima valjana samo ukoliko primijenjeni test pokazuje odgovarajuću senzitivnost. To zahtjeva ne samo dokaz jednake superiornosti dva lijeka nad placebom, već i da iste doze ispitivanog i referentnog lijeka uzrokuju kvantitativno isti klinički ili farmakodinamski odgovor. Smjernica podrazumijeva da je otpuštanje djelatne tvari iz lijeka i njena bioraspoloživost na mjestu terapijskog učinka glavni čimbenik terapijskog odgovora lokalno primijenjenih lijekova koji sadrže istu djelatnu tvar. Stoga se svi raspoloživi modeli ili ishodi koji su u smjernici opisani smatraju surogatima za oslobađanje djelatne tvari i njene raspoloživosti na mjestu terapijskog učinka.⁽⁷⁶⁾

Između dva lijeka u obliku vodene otopine namijenjene lokalnoj primjeni farmaceutska ekvivalencija u pravilu podrazumijeva i terapijsku ekvivalenciju, te dodatna ispitivanja najčešće nisu potrebna. Međutim, ukoliko je farmaceutski ekvivalentna otopina namijenjena za primjenu inhalacijom putem raspršivača (nebulizatora), za dokaz njene terapijske ekvivalencije potrebno je dokazati i jednaka

svojstva raspršivača. U takvom slučaju su svojstva raspršivača kao sustava za odmjeravanje i dostavu doze od odlučujuće važnosti za odgovarajuću bioraspoloživost lijeka u dišnom sustavu.⁽⁷⁷⁾

Primjena farmakodinamskog ishoda ispitivanja terapijske ekvivalencije u regulatornoj praksi dobro je utvrđena u tzv. vazokonstriksijskom testu ili testu izbjeljivanja kože koji se koristi u svrhu usporedbe dvije topičke formulacije kortikosteroida. Metoda ovog ispitivanja oslanja se na vazokonstriksijski učinak kortikosteroida, čiji je intenzitet u korelaciji s njihovom lokalnom bioraspoloživošću u dermisu. U komparativnom kliničkom ispitivanju kromatografskom metodom mjeri se promjena u boji kože nakon primjene ekvivalentnih doza dvaju lijekova, čime se dobiva kvantitativna informacija o razlici u intenzitetu njihovog farmakodinamskog učinka. Statističkim testom, kao i kod standardnog ispitivanja bioekvivalencije, uspoređuju se prosječni populacijski rezultati referentne i ispitivane formulacije i donosi se zaključak da li primjena dvije topičke formulacije kortikosteroida rezultira jednakom lokalnom bioraspoloživošću.⁽⁷⁸⁾

U svrhu usporedbe farmakokinetičkih osobina polukrutih topičkih lijekova razvijene su i validirane različite *in vitro* metode ispitivanja. Te metode kombiniraju disolucijske testove brzine oslobađanja djelatne tvari iz lijeka i ispitivanje njene permeabilnosti kroz biološke barijere. U praksi među najčešće korištenima su *Franz-cell diffusion* i *Enhancer cell diffusion* metode.⁽⁷⁹⁾ *In vitro* ispitivanja permeabilnosti ishod mogu mjeriti direktnim određivanjem količine djelatne tvari lijeka koja je prošla kroz barijeru ili indirektno, pomoću farmakodinamskog ishoda. Kombinacije ispitivanja permeabilnosti s farmakodinamskim ishodom uspješno se primjenjuju npr. kod antimikrobnih topičkih lijekova, kod kojih se brzina i opseg permeacije kroz biološku barijeru mjeri opsegom inhibicije rasta mikrobnog soja u mediju iza barijere. Statističkom usporedbom prosječnih rezultata u inhibiciji rasta mikrobnog soja između dvije ispitivane topičke formulacije, uspoređuje se njihova bioraspoloživost iza barijere, odnosno očekivana terapijska učinkovitost.

Kod lijekova za lokalnu primjenu u probavnom sustavu najizrazitije su se pokazale poteškoće u prikazivanju karakteristične krivulje odnosa doze i učinka korištenjem kliničkih ili farmakodinamskih ishoda ispitivanja. Činjenice iz različitih istraživanja ovih lijekova upućuju da bi alternativne metode i modeli, uključujući *in vitro* i *in vivo* modele, mogli imati veću senzitivnost da detektiraju razlike između dva farmaceutski ekvivalentna lijeka. Upravo iz tih razloga EMA je 2013. godine izdala nacrtani dokument za razvoj smjernice za dokazivanje terapijske ekvivalentnosti lijekova koji se primjenjuju lokalno i djeluju lokalno u probavnom sustavu.⁽⁷⁶⁾ U dokumentu se navodi da se sistematskim pristupom iskustvima korištenja alternativnih modela, samostalno ili u kombinaciji, mogu definirati najsenzitivniji modeli ili kombinacije modela za dokaz terapijske ekvivalencije ovih lijekova. Radna verzija ove smjernice početkom 2017. godine prezentirana je za javnu raspravu zainteresiranim stranama.⁽⁸⁰⁾

3.4.4.3. Biološki i bioslični lijekovi

Biološki lijek sadrži jednu ili više djelatnih tvari dobivenih ili izlučenih iz biološkog izvora. Biološki lijekovi su fundamentalno različiti od tzv. kemijskih lijekova malih molekula zbog njihove morfološke kompleksnosti i složenosti postupaka njihove proizvodnje. Djelatne tvari bioloških lijekova su u pravilu proteini, najčešće kompleksne strukture te izuzetno osjetljivi na uvjete okoliša. Sintaza takvih molekula provodi se zahtjevnim i složenim biotehnološkim postupcima u precizno kontroliranim uvjetima. Iz navedenih razloga se opravdano smatra da dva biološka lijeka iz različitih proizvodnih izvora ne mogu imati identičnu strukturu. Posljedično, za njihov *in vivo* učinak može se očekivati sličnost, ali se bez odgovarajućih dokaza ne može podrazumijevati terapijska ekvivalencija.⁽⁸¹⁾

Istekom razdoblja zaštite podataka inovativnog biološkog lijeka, biotehnološke kompanije su u mogućnosti podnijeti zahtjev za stavljanje na tržište njegove generičke alternative. Koncept sličnog biološkog lijeka ili biosličnog lijeka uveden je u farmaceutsku legislativu Europske unije 2004. godine. EMA je prvo regulatorno tijelo koje je uvelo postupak davanja odobrenja za stavljanje u promet sličnog biološkog lijeka temeljem skraćene dokumentacije (tablica 6). Do travnja 2017. godine u EU je odobreno 27 biosličnih lijekova.⁽⁸²⁾

Tablica 6. Primjeri biosličnih lijekova⁽⁸³⁾

Referentni biološki lijek (djelatna tvar)	Proizvođač	Biosličan lijek	Proizvođač	Učinak
Genotropin (somatotropin)	Pfizer	Valtropin Omnitrope	BioPartners Sandoz	Humani hormon rasta
Eprex (epoetin alfa)	Johnson & Johnson	Binocrit (epoetin alfa) Retacrit (epoetin zeta)	Sandoz Hospira UK	Kontrola eritropoeze
Neupogen (filgrastim)	Amgen	Tevagastim Filgastrim Hexal	Teva Generics Hexal AG	Faktor stimulacije granulocitnih kolonija

Regulatorni okvir za upravljanje tržištem bioloških lijekova ponešto se razlikuje između EU, SAD, Kanade i Japana. I sam pojam *biosimilar* specifičan je za Europu, dok se isti lijekovi u SAD nazivaju *follow-on biologics*, u Kanadi *subsequent-entry biologics*, a u Japanu *follow-on proteins*.

Kao i generički lijekovi, bioslični lijekovi podvrgavaju se komparativnim ispitivanjima radi utvrđivanja jednake djelotvornosti i sigurnosti primjene. Obzirom na specifičnosti u osobinama svake djelatne tvari i njenog očekivanog farmakodinamskog i kliničkog učinka, potreba za provođenjem pojedinih *in vivo* ispitivanja se procjenjuje od slučaja do slučaja. Dodatno, potrebno je dokazati potpun nedostatak ili barem podjednaki intenzitet imunogenosti lijeka u dugoročnom kliničkom ispitivanju. Specifični zahtjevi za dokaz biosličnosti detaljnije su propisani u znanstvenim smjernicama za nekoliko specifičnih grupa biosličnih lijekova: heparine, inzuline, eritropoetine, hormon rasta,

folikulostimulirajući hormon, interferone, monoklonska protutijela, te faktor stimulacije granulocitnih kolonija.

Kod bioloških lijekova postoji jasno definiran hijerarhijski odnos između pojmova biosličnosti i terapijske zamjenjivosti, što je oštar kontrast prema odnosu bioekvivalencije i terapijske zamjenjivosti takozvanih lijekova malih molekula. Regulatorni postupak priznavanja biosličnosti dvaju bioloških lijekova ne implicira njihovu međusobnu terapijsku zamjenjivost, već je biosličnost samo njen preduvjet. Bez dokazane terapijske zamjenjivosti novi biosličan lijek može se propisati samo bolesnicima koji započinju liječenje odnosno terapijski naivnim bolenicima. Drugim riječima, taj lijek je samo „propisiv“ (engl. *prescribable*), no nije međusobno zamjenjiv (engl. *interchangeable*) s originalnim biološkim lijekom.⁽⁸¹⁾

U nastojanju da opiše različite protokole liječenja biološkim lijekovima *European Consensus Group on Biosimilars* predlaže jasno razlikovanje pojmova međusobne zamjenjivosti (engl. *interchangeability*), prebacivanja (engl. *switching*) i zamjene (engl. *substitution*). Sukladno predloženom dokumentu o konsenzusu, predložene su sljedeće definicije:

- *interchangeability* podrazumijeva mogućnost zamjene lijeka uz suglasnost liječnika (propisivača)
- *switching* podrazumijeva odluku nadležnog liječnika da se jedan lijek zamijeni drugim
- *substitution* podrazumijeva praksu izdavanja drugog, ekvivalentnog i zamjenjivog lijeka na razini ljekarne, bez konzultacije s propisivačem lijeka⁽⁸⁴⁾

Pojedini autori zamjeraju ovoj inicijativi loš odabir termina i davanje različitog značenja pojmovima koji su u engleskom jeziku korišteni kao sinonimi. Nedvojbeno je da je regulatorno područje biosličnih lijekova još u ranoj fazi razvoja i da u nekim pitanjima zaostaje za razvojem farmaceutske tehnologije i medicinske prakse. U svakom slučaju, postupak odobravanja biosličnog lijeka u EU ostaje jasno odvojen od postupka utvrđivanja njegove međusobne zamjenjivosti s originalnim lijekom. Postupak odobravanja biosličnog lijeka odvija se kroz centralizirani postupak na razini cijele unije, dok je utvrđivanje njihove međusobne zamjenjivosti delegirano nacionalnim regulatornim tijelima država članica. To je rezultiralo različitim obrascima primjene biosličnih lijekova, poput zamjene u posebnim slučajevima, prebacivanjem ili ograničavanjem primjene biosličnih lijekova samo na terapijski naivne bolesnike. Znanstveni temelji za takve obrasce primjene bioloških lijekova nisu uvijek jasni niti transparentni. Kritičari ovih regulatornih rješenja naglašavaju da se postojeća situacija ne može promijeniti bez sveobuhvatne i koordinirane rasprave na razini EMA-e i nacionalnih kompetentnih tijela u EU. Bez jasnih regulatornih kriterija u tom području proizvođači biosličnih lijekova ne žele sponzorirati ispitivanja u cilju dokaza međusobne zamjenjivosti njihovih lijekova.⁽⁸¹⁾

Dosada provedena komparativna ispitivanja između originalnih i biosličnih lijekova, primjerice eritropoetina, nisu mogla identificirati sigurnosne rizike povezane s prebacivanjem bolesnika s jednog lijeka na drugi.^(85,86) Očekuje se da će daljnja ispitivanja dovesti do formaliziranja tih iskustava kroz regulatorne uvjete za utvrđivanje međusobne zamjenjivosti bioloških i biosličnih lijekova.

3.4.4.4. Fiksne kombinacije doza

Neke od osobina zbog kojih sa izražava sumnja u mogućnost zamjenjivosti lijekova odnose se na njihov temeljni farmaceutski oblik, kao što je to slučaj s fiksnim kombinacijama doza (FDC) više djelatnih tvari. Fiksne kombinacije djelatnih tvari u kontekstu generičke supstitucije trebali bi zadovoljiti iste principe koji vrijede za lijekove s jednom djelatnom tvari, bez obzira radi li se o lijeku koji je odobren temeljem skraćene ili cjelovite dokumentacije. Ocjena mogućnosti terapijske zamjene ovakvih lijekova treba se provoditi individualno za svaki lijek i temeljiti na njihovim konkretnim kliničkim podacima. Pojedine države članice EU su u nacionalne kriterije ocjene zamjenjivosti lijekova ugradile mjerilo da je zamjena dopuštena za lijekove koji sadrže najviše dvije djelatne tvari, no nisu dostupna odgovarajuća obrazloženja za takvo ograničenje.⁽⁴⁶⁾

3.4.4.5. Lijekovi s prilagođenim oslobađanjem

Lijekovi s prilagođenim oslobađanjem, naročito u pojedinim terapijskim područjima, predstavljaju značajno područje interesa sa stanovišta mogućnosti za generičku supstituciju između farmaceutskih oblika s trenutnim i s prilagođenim oslobađanjem. U 2015. godini gotovo 12% (276) djelatnih tvari ili njihovih kombinacija odobrenih u SAD imalo je barem jednu odobrenu varijantu farmaceutskog oblika s prilagođenim oslobađanjem. Ciljano ispitivanje o problemima zamjenjivosti generičkih verzija s prilagođenim oslobađanjem bupropiona i metilfenidata provedeno je zbog prijavljenih problema s izostajanjem bioekvivalentnosti, smanjenom djelotvornosti i povećanom učestalošću nuspojava.⁽⁸⁷⁾ U ispitivanju je zaključeno da su potrebna sistematska nadzorna postmarketinška ispitivanja radi utvrđivanja razlika u sigurnosti i djelotvornosti, a time i moguće zamjenjivosti između lijekova s trenutnim i prilagođenim oslobađanjem.

3.4.4.6. Antibiotici

Terapijska ekvivalencija antibiotika još je jedno područje u kojem različiti izvori podataka potvrđuju ili opovrgavaju esencijalnu sličnost generičkih alternativa i originalnih lijekova. U jednom komparativnom ispitivanju djelotvornosti amikacina na animalnom modelu neutropeničke supkutane infekcije za 8 od 9 generičkih lijekova pokazana je terapijska inferiornost u odnosu na referentni lijek.⁽⁸⁸⁾ Ovi rezultati bili su inkonzistentni s *in vitro* ispitivanjem istih lijekova, obzirom da je samo

jedan generički lijek pokazao manju potentnost od referentnog lijeka mjerenu s minimalnom inhibitornom i minimalnom baktericidnom koncentracijom (MIC i MBC). Izveden je zaključak da je prije odobrenja generičkih verzija amikacina potrebno njihovo komparativno ispitivanje s referentnim lijekom na validiranim animalnim modelima.

3.4.4.7. Imunosupresivi

Sigurna i djelotvorna generička supstitucija imunosupresiva u području transplantacijske medicine može imati veliki značaj s farmakoeconomskog stanovišta. Imunosupresivi se svrstavaju u lijekove uske terapijske širine, odnosno u lijekove kritične doze. Temeljem podataka o lošim ishodima liječenja kod neodgovarajuće generičke supstitucije imunosupresiva postoje mišljenja da stroži standardi za dokaz njihove bioekvivalencije nisu dovoljni. Izneseni su prijedlozi da proizvođač generičkog lijeka mora provesti ispitivanje bioekvivalencije u ciljanoj populaciji u kojoj je referentni lijek pokazao značajnu farmakokinetiku varijabilnost⁽⁸⁹⁾

3.4.4.8. Antiepileptički lijekovi

Pojedina farmakokinetika ispitivanja i izvješća o slučajevima pružaju ograničene dokaze da postoje problemi u generičkoj supstituciji starijih antiepileptičkih lijekova. Kao posljedica, u pojedinim državama uvedena su ograničenja i/ili izdane preporuke za primjenu pojedinih generičkih antiepileptičkih lijekova. Jedan sustavni pregled ove problematike između ostalog zaključuje da bioekvivalencija antiepileptičkih lijekova prema sadašnjim kriterijima ne podrazumijeva uvijek terapijsku ekvivalenciju zbog dopuštenog raspona prihvatljivosti rezultata, metoda njihovog vrednovanja i individualne varijabilnosti.⁽⁹⁰⁾ U drugom radu koji analizira argumente za i protiv generičke supstitucije antiepileptika analizirani su regulatorni zahtjevi, farmakokinetika metodologija i biofarmaceutika mjerila. U radu je zaključeno da je doprinos generičke supstitucije općoj varijabilnosti koncentracije u plazmi antiepileptičkih lijekova minimalna zbog strogih kriterija koje primjenjuje FDA. Poštujući mjere opreza u bolesnika u kojih je bolest odgovarajuće kontrolirana (odsustvom napadaja), konzervativne preporuke trebale bi uključiti sljedeće: (a) propisivanje generičkih antiepileptika je racionalno u novodijagnosticiranih bolesnika, (b) generička supstitucija može biti opravdana i prihvatljiva u bolesnika koji nisu u potpunosti kontrolirani i (c) generičku supstituciju je najbolje izbjegavati u kontroliranih bolesnika (bez napadaja).⁽⁹¹⁾

3.5. Iskustva i prakse propisivanja, izdavanja i supstitucije lijekova

3.5.1. Pravila dobre prakse

Pravila dobre prakse u gotovo svim djelatnostima zdravstvene zaštite imaju ključnu ulogu za njenu sigurnu i učinkovitu provedbu. U djelatnostima koje sudjeluju u opskrbi stanovništva potrebnim lijekovima sudjeluje čitav niz čimbenika, od kojih je svaki u svojoj domeni dužan slijediti pravila dobre prakse. U pojedinim djelatnostima zdravstvene zaštite pravila dobre prakse postala su dio regulatornog okvira s pravnom snagom, a njihovo dosljedno poštivanje je preduvjet za sudjelovanje u tom procesu.

Poštivanje sustava dobre proizvođačke prakse nužan je uvjet za svakog proizvođača lijeka, te podliježe strogom i redovitom nadzoru svih poslovnih procesa i resursa proizvođača lijeka. Poštivanje dobre laboratorijske prakse i dobre kliničke prakse u procesu razvoja i ispitivanja lijeka nužan je preduvjet da lijek dobije odobrenje za stavljanje u promet. Nakon dolaska lijeka na tržište različiti sudionici u njegovom prometu moraju poštivati principe dobre prakse u domeni svoga rada; dobru praksu propisivanja lijeka (engl. *good prescribing practice*), dobru praksu izdavanja lijeka (engl. *good dispensing practice*) i dobru farmakovigilancijsku praksu. O dosljednom provođenju tih principa ovisi sigurna, djelotvorna i racionalna primjena lijekova, odnosno učinkovitost zdravstvenog sustava u cjelini. Osnovni principi dobre prakse propisivanja i izdavanja lijekova stoga imaju bitnu ulogu u kvalitetnoj organizaciji i provedbi procesa generičke supstitucije.

Bez obzira na razlike u propisima koji reguliraju generičku supstituciju između pojedinih država, liječnici i ljekarnici uvijek ostaju ključni čimbenici u donošenju odluke. Provedena su brojna ispitivanja o stavu liječnika i ljekarnika prema primjeni generičkih lijekova. Jedan sustavni pregled koji je uključio 24 takva ispitivanja u Europi, Sjevernoj Americi, Bliskom istoku, Aziji i Australiji⁽⁹²⁾ utvrdio je kako su liječnici i ljekarnici svjesni važnosti generičkih lijekova u smanjenju troškova liječenja i poboljšanju globalne dostupnosti lijekovima.

3.5.1.1. Dobra praksa propisivanja lijeka

Pojam dobre prakse propisivanja često se upotrebljava u kreiranju zdravstvene politike, mada nema jasne definicije što ona predstavlja. Svaki čimbenik u procesu prometa lijekova ima drugačije stanovište o dobroj praksi propisivanja. Vlade, ministarstva ili osiguravajući fondovi mogu je definirati kao propisivanje koje uz najniže troškove omogućuje osiguranje ciljeva javnog zdravstva. Farmaceutska industrija može definirati dobro propisivanje kao propisivanje najnovijih (implicira se: najučinkovitijih) lijekova svim bolesnicima koji zadovoljavaju dijagnostičke kriterije. Kliničari koji zagovaraju medicinu temeljenu na dokazima mogli bi je definirati kao propisivanje lijekova koji su

dokazano najučinkovitiji u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima ili u skladu s terapijskim smjernicama koje se temelje na takvim dokazima.⁽⁹³⁾ Prema smjernicama za dobru praksu propisivanja General Medical Council,⁽⁹⁴⁾ pojam propisivanja podrazumijeva mnogo povezanih aktivnosti koje uključuju propisivanje i izdavanje (opskrbu) lijekova na recept, preporuke za nabavu lijekova i ljekovitih pripravaka bez recepta, te savjetovanje i davanje usmenih ili pismenih preporuka za korištenje lijekova.

Propisivanje generičkih lijekova u članicama EU podložno je različitim nacionalnim politikama i smjernicama. U Velikoj Britaniji je 1983. izdan dokument pod nazivom *Greenfield Report* kojim je u svrhu smanjenja troškova britanske zdravstvene službe (NHS) predložena praksa propisivanja generičkih lijekova. Taj dokument nije službeno implementiran, no pokrenuta inicijativa koja ohrabruje propisivanje generičkih lijekova rezultirala je promjenama u navikama liječnika vezanim uz propisivanje lijekova u smjeru značajnije potrošnje generičkih lijekova.⁽⁹⁵⁾ Provedeno je mnogo istraživanja kojima je cilj bio utvrditi kako pritisak što veće ekonomske učinkovitosti zdravstvenog sustava utječe na praksu liječnika koji propisuju lijekove, praksu farmaceuta koji ih izdaju te navike bolesnika koji ih konzumiraju.^(92,96,97,98,99)

U sustavnom pregledu iskustava liječnika i farmaceuta s generičkim lijekovima izveden je zaključak da u manje razvijenim zdravstvenim sustavima postoji visoka varijabilnost rutinskih kontrola lijekova, uvjeta za dokaz bioekvivalentnosti i proizvođačkih standarda. U takvim uvjetima identificirani su nedostatak pouzdanih informacija, te nepovjerenje u djelotvornost i kakvoću generičkih lijekova. Naprotiv, u razvijenim zdravstvenim sustavima njegovi čimbenici vjeruju u djelotvornost i kakvoću generičkih lijekova i ne oklijevaju ponuditi ih bolesnicima bez obzira na njihov socijalno-ekonomski status.⁽⁹²⁾ Rezultati velike većine istraživanja ukazuju da je dobra educiranost i informiranost ključnih čimbenika u procesu propisivanja i izdavanja lijekova, kao i njihova spremnost da bolesnicima pruže relevantne informacije, odlučujuća za kvalitetno upravljanje generičkom supstitucijom.

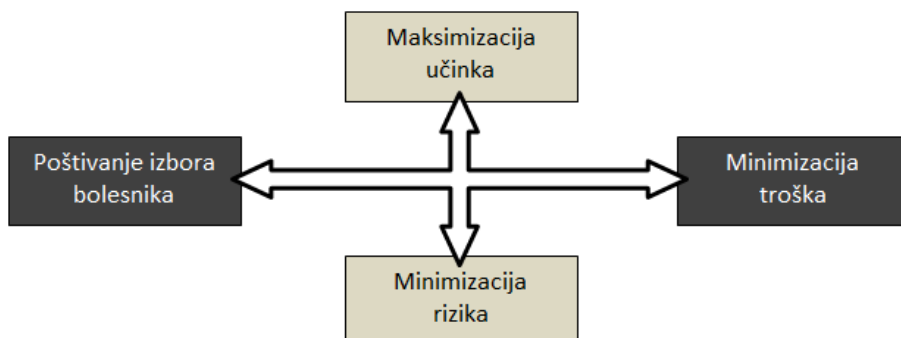
Nastojanja da se definiraju univerzalna pravila dobre prakse propisivanja lijekova slijedila su razvoj medicine i farmakoterapije. Ta pravila naročito dolaze pod povećalo strukovnih udruženja, medija i javnosti usporedno sa sve većom konkurencijom na farmaceutskom tržištu. S druge strane, ova pravila pod budnim su okom zdravstvenih vlasti koje u cilju optimizacije troškova zdravstvene zaštite dovode u prvi plan ekonomske kriterije odabira lijeka.

Prema najčešće primjenjivanom modelu, osnovna pravila dobre prakse propisivanja su:

- maksimizirati učinak
- minimizirati rizik
- minimizirati trošak

- poštivati izbor bolesnika

Ovaj model dovodi u korelaciju tradicionalnu procjenu odnosa koristi i rizika primjene lijeka, te poštivanje potreba da se smanje troškovi ali i poštuje izbor bolesnika. Navedeni ciljevi shematski su jasno prikazani u sukobu interesa (slika 10).⁽¹⁰⁰⁾



Slika 10. Ciljevi dobrog propisivanja i njihovi uobičajeni sukobi interesa⁽¹⁰⁰⁾

Vodič Svjetske zdravstvene organizacije za dobru praksu propisivanja⁽¹⁰¹⁾ predlaže definiciju dobrog propisivanja dovodeći ga u korelaciju sa znanstvenim ispitivanjem. Svako znanstveno ispitivanje slijedi rigidnu metodologiju koja uvijek istim redom definira problem, postavlja hipotezu, provodi pokus, mjeri ishod i provodi ocjenu. Iste principe treba primijeniti kod liječenja; postavljajući dijagnozu definira se problem, terapijski cilj je hipoteza, primjena tretmana je eksperiment a kontrola rezultata liječenja odgovara mjerenju ishoda. Isti vodič drugim rječnikom pojašnjava ovu definiciju: propisivanje (lijeka) treba biti logični deduktivni proces koji se temelji na opsežnim i objektivnim informacijama. Ono ne smije biti uvjetni refleks, recept iz „kuharice“ ili rezultat komercijalnog pritiska.

Navedene definicije i modeli ukazuju na veliku odgovornost propisivača lijeka, kako prema dobrobiti bolesnika i ishodu liječenja, tako i prema ekonomičnosti i funkcionalnosti zdravstvenog sustava. U kontekstu procesa generičke supstitucije dio ovih odgovornosti prenosi se i na ljekarnika koji izdaje zamjenski lijek i na regulatorno tijelo koje je nadležno za ocjenu zamjenjivosti lijekova.

3.5.1.2. Dobra praksa izdavanja lijeka

Dobra praksa izdavanja lijeka mora osigurati da bude izdan učinkoviti oblik odgovarajućeg lijeka odgovarajućem bolesniku, u ispravnoj dozi i potrebnoj količini, s jasnim uputama za primjenu i u pakiranju koje održava potentnost lijeka. Izdavanje lijeka uključuje sve aktivnosti u vremenu od zaprimanja recepta do izdavanja lijeka ili dugog sredstva bolesniku.

Izdavanje lijeka mora se provoditi disciplinirano i precizno, provodeći učinkovitu proceduru odgovarajućim redoslijedom. Potrebno je posvetiti pažnju preciznom mjerenju i brojanju te točnom čitanju oznaka lijeka i upute o lijeku. Stil i način označavanja mora biti prilagođen potrebama bolesnika. Primarni zadatak ljekarnika je da bude siguran da bolesnik razumije kako treba primijeniti lijek, za što je najbolji način da traži od bolesnika da mu ponovi uputu. Provedba odgovarajuće evidencije mora osigurati dobro upravljanje, nadzor i sljedivost nad izdavanjem lijekova.⁽¹⁰²⁾

Kanadska ljekarnička regulatorna udruga (NAPRA) izdala je brošuru s uputama za stjecanje stručnih kompetencija za ljekarnike koji stupaju u ljekarničku praksu.⁽¹⁰³⁾ Ovaj priručnik na sljedeći sažima kategorije stručne kompetencije ljekarnika:

- *Skrb za bolesnika* – ljekarnici, u suradnji s bolesnicima i drugim zdravstvenim radnicima, koriste svoje jedinstveno znanje i vještine da odgovore na potrebu bolesnika za lijekovima i za drugim povezanim potrebama kako bi osigurali sigurnost bolesnika i optimalan ishod liječenja.
- *Profesionalna suradnja i timski rad* – ljekarnici surađuju s drugim zdravstvenim profesionalcima radi optimizacije sigurnosti bolesnika i unapređenja ishoda liječenja.
- *Etičke, pravne i profesionalne odgovornosti* – ljekarnici rade unutar zakonskih propisa, demonstriraju profesionalni integritet i djeluju na održavanju profesionalnih standarda prakse i etičkog koda.
- *Lijek, terapijske i praktične informacije* – ljekarnici preuzimaju odgovornost za pristup, preuzimanje, procjenu i razmjenu podataka radi osiguranja sigurnog i djelotvornog liječenja bolesnika.
- *Komunikacija i edukacija* – ljekarnici komuniciraju i educiraju grupe i pojedince u cilju promoviranja i podrške optimalnoj skrbi i dobrobiti bolesnika.
- *Distribucija lijekova* – ljekarnici upravljaju sustavom distribucije lijekova radi osiguranja sigurne, precizne i kvalitetne opskrbe proizvodima.
- *Razumijevanje principa upravljanja* – ljekarnici primjenjuju znanje, principe i vještine upravljanja s ciljem optimiziranja njege bolesnika i profesionalnih međuodnosa.

Pozicija, uloga i kompetencije ljekarnika u današnjoj organizaciji zdravstvenog sustava temeljito se promišljaju i analiziraju. Javnost i socijalne znanosti nerijetko kritiziraju ulogu ljekarničke struke kroz pitanje: jesu li ljekarnici zdravstveni profesionalci ili prodavači lijekova? Činjenica je da su ljekarnici stručnjaci koji posjeduju specifično stručno znanje o terapijskim učincima i mogućim rizicima koje imaju lijekovi. Budući da je medicinski ispravno i odgovorno propisivanje od presudne važnosti za zdravlje pojedinca i zajednice, ispravno i odgovorno izdavanje lijekova predstavlja bitni konstitutivni

aspekt ljekarnikovog djelovanja. Zahtjev da etička dimenzija ostane fundamentalna za profesionalno ljekarnikovo djelovanje, kao i zahtjev da ljekarnici razumiju ne samo znanstvene već i socijalne aspekte korištenja lijekova, posljednjih se godina postavlja radikalnije nego ikad prije.⁽³⁾

3.5.2. Prakse regulatornih tijela

U cilju ograničenja troškova zdravstvene zaštite u mnogim su zdravstvenim sustavima uvedeni propisi ili pravilnici koji stimuliraju ili čak obavezuju na provođenje generičke supstitucije. U svrhu kontrolirane provedbe tih propisa potrebno je ograničiti generičku supstituciju na one lijekove za koje je utvrđeno da su sigurno i djelotvorno zamjenjivi bez dodatne intervencije ili nadzora propisivača lijeka. Različita regulatorna tijela, odnosno zdravstvene vlasti, ustanovila su jednu od dvije temeljne metode ograničenja generičke supstitucije: metodu pozitivnih ili metodu negativnih mjerila.

Metoda pozitivnih mjerila temelji se na dopuštanju generičke supstitucije prema onim pravilima i za one lijekove koji su specificirani u pravilniku, odnosno na popisu zamjenjivih lijekova. Suprotno, metoda negativnih mjerila sadrži popis situacija i uvjeta kada supstitucija nije dopuštena, odnosno popis lijekova ili skupina lijekova za koje se ona ne smije provoditi. U obje metode mogu se identificirati izvjesne prednosti i nedostaci, što je prije svega ovisno o organizaciji i razvijenosti zdravstvenog sustava. No, za bilo koji organizirani pristup generičkoj supstituciji od ključne je važnosti da su mjerila jasna i transparentna, te da su propisima predviđene i pokrivene sve situacije.

U ovom poglavlju u osnovnim konturama opisane su prakse generičke supstitucije u Europskoj uniji i nekoliko značajnijih vaneuropskih država s kojima Hrvatska dijeli slične kriterije u organizaciji javnog zdravstva. Ekonomska mjerila odlučivanja o generičkoj supstituciji koja su uključena u modele pojedinih država su također spomenuta, no nisu detaljnije analizirana budući da nisu u domeni ovog rada.

3.5.2.1. Prakse regulatornih tijela u Europskoj uniji

Kao što je u uvodu navedeno, regulacija generičke supstitucije nije dio zajedničkog regulatornog okvira Europske unije, već je delegirana nacionalnim kompetentnim tijelima. Pojedini primjeri organizacije, kriterija i prakse generičke supstitucije u nekim državama članicama EU već su spomenuti u prethodnim poglavljima ovog rada. U ovom poglavlju opisuju se dva primjera nacionalnih praksi koje koriste dva različita osnovna modela regulacije i organizacije procesa generičke supstitucije.

3.5.2.1.1. Generička supstitucija u Irskoj

U irskom modelu organizacije generičke supstitucije ljekarnicima je dopušteno zamijeniti propisani lijek u ukoliko je ocijenjen kao zamjenjiv od strane irske regulatorne agencije za lijekove (HPRA) i naveden na popisu zamjenjivih lijekova. To je tipičan primjer modela pozitivnih mjerila generičke supstitucije. Prema irskom državnom zakonu koji regulira promet lijekovima, zamjenjivi lijekovi su oni koji imaju jednak kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari, isti farmaceutski oblik, isti put primjene i ne sadrže više od dvije djelatne tvari. Okolnosti kod kojih se usprkos zadovoljavanju ovih mjerila lijekovi ne smatraju zamjenjivima podrazumijevaju postojanje klinički značajnih razlika ili nemogućnost sigurne zamjene. Navedeni kriteriji uzimaju se u obzir u procesu ocjene međusobne zamjenjivosti, koja se provodi prema djelatnim tvarima, odnosno ATK skupinama. Irska agencija je obavezna objaviti i redovito obnavljati popis međusobno zamjenjivih lijekova. Popis sadrži grupe lijekova istog sastava djelatne tvari, farmaceutskog oblika, puta primjene i jačine koji su međusobno zamjenjivi. OTC lijekovi nisu sadržani u ovom popisu, uz izuzetak onih kojima se pojedine veličine pakiranja izdaju samo na recept.⁽⁴⁶⁾

3.5.2.1.2. Generička supstitucija u Španjolskoj

Model kojeg u reguliranju generičke supstitucije koristi španjolska agencija za lijekove (AEMPS) je tipičan model negativnih mjerila. Model je opisan uvodnim poglavljem o identificiranim skupinama lijekova koji su izuzeti od općeg pravila o mogućnosti zamjene od strane ljekarnika. Lijekovi iz tih skupina mogu biti izdani isključivo ukoliko su direktno poimence propisani od liječnika. Kategorije negativnog popisa lijekova u Španjolskoj su:

- biološki lijekovi
- lijekovi s djelatnim tvarima uskog terapijskog indeksa
- lijekovi s djelatnim tvarima pod posebnim medicinskim praćenjem ili koji zahtijevaju posebne mjere nadzora iz razloga sigurnosti primjene
- inhalacijski lijekovi za primjenu u dišni sustav

Za svaku kategoriju objavljen je odvojeni popis lijekova koji se smatraju da nisu zamjenjivi. Opće pravilo zamjenjivosti lijekova odnosi se na sve generičke lijekove koji nisu izriječno navedeni u negativnom popisu.⁽¹⁰⁴⁾

3.5.2.2. Generička supstitucija u SAD-u

Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, ili neslužbeno *Orange book*, je popis koji redovito objavljuje FDA, a identificira sve odobrene lijekove u SAD. Bitni dodatak ovog popisa je ocjena terapijske ekvivalencije svakog farmaceutski ekvivalentnog lijeka koji je prisutan na tržištu od više različitih proizvođača. Ocjena terapijske ekvivalentnosti je prezentirana kako bi služila kao javna informacija i preporuka zdravstvenim vlastima federalnih jedinica, propisivačima lijeka i ljekarnicima za educiranje javnosti o postupku odabira lijeka i potakla obuzdavanje troškova zdravstvene zaštite. Ocjena terapijske ekvivalentnosti nije dio službenog postupka FDA koji ima utjecaj na pravni status odobrenog lijeka.⁽⁵¹⁾

FDA klasificira kao terapijski zamjenjive one lijekove koji zadovoljavaju sljedeće opće zahtjeve:

- A. odobreni su kao sigurni i djelotvorni
- B. farmaceutski su ekvivalentni
 - sadrže jednaku količinu iste djelatne tvari u istom farmaceutskom obliku i za isti put primjene
 - zadovoljavaju relevantne standarde jačine, kakvoće, čistoće i identiteta
- C. bioekvivalentni su
 - nema poznatih ili potencijalnih problema s bioekvivalencijom i zadovoljavaju prihvatljive *in vitro* standarde, ili
 - ako postoje ili potencijalno postoje problemi s bioekvivalencijom, dokazano je da zadovoljavaju odgovarajuće zahtjeve za bioekvivalenciju
- D. odgovarajuće su označeni
- E. proizvedeni su u skladu s važećim GMP standardima

Za lijekove koji zadovoljavaju navedene kriterije FDA smatra da su terapijski ekvivalentni, iako se mogu razlikovati po nekim drugim osobinama poput izgleda, djeljivosti, mehanizmu otpuštanja, pakiranju, pomoćnim tvarima (uključujući boje, okuse i konzervanse), roku valjanosti, uvjetima čuvanja ili nekim aspektima označavanja. Kada su u pojedinim slučajevima skrbi o bolesniku takve razlike važne, liječnik može zahtijevati izdavanje točno određenog lijeka. Uz navedena ograničenja, FDA jamči da lijekovi koji su klasificirani kao terapijski ekvivalentni mogu biti zamijenjeni, sa sigurnim očekivanjem da će zamjenski lijek rezultirati istim kliničkim učinkom i profilom sigurnosti kao i lijek koji je izvorno propisan.

Orange book sadrži popis referentnih lijekova u odnosu na koje lijekovi sa skraćenom dokumentacijom (generički i hibridni lijekovi) moraju dokazati bioekvivalentnost. Određivanjem jednog originalnog lijeka za referentni standard prema kojem sve generičke formulacije moraju pokazati bioekvivalenciju, FDA nastoji izbjeći značajniju varijabilnost između generičkih lijekova. U slučajevima kada odobreni lijek nije određen kao referentni niti je dokazao bioekvivalenciju s referentnim lijekom, on može biti zaštićen od generičke konkurencije. U situaciji kada tvrtka želi na tržište plasirati generičku verziju takvog lijeka, ona može pravnim postupkom građanske peticije zatražiti uvrštavanje tog lijeka na popis referentnih lijekova.

Popis terapijski ekvivalentnih lijekova koristi sustav oznaka (tablica 7) koji omogućuje korisnicima brzo razlikovanje da li je određeni lijek ocijenjen kao terapijski ekvivalentan (prvo slovo oznake) i daje dodatne informacije o toj ocjeni (drugo slovo oznake).

Tablica 7. Sustav oznaka zamjenjivosti u *Orange book* FDA⁽⁵¹⁾

Oznaka	Napomena
A	Lijekovi za koje FDA smatra da su terapijski ekvivalentni drugim farmaceutski ekvivalentnim lijekovima zato što nema poznatih ili potencijalnih problema s bioekvivalencijom, ili su oni razriješeni s <i>in vivo</i> ili <i>in vitro</i> podacima koji potvrđuju bioekvivalentnost.
AA	Konvencionalni farmaceutski oblici koji ne predstavljaju problem za bioekvivalenciju
AB	Lijekovi koji su zadovoljili dokaz za bioekvivalentnost
AN	Otopine i prašci za aerosole
AO	Uljne otopine za injekciju (infuziju)
AP	Vodene otopine za injekciju (infuziju), a u nekim slučajevima i druge otopine za injekciju (infuziju)
B	Lijekovi za koje FDA za sada smatra da nisu terapijski ekvivalentni drugim farmaceutski ekvivalentnim lijekovima
BD	Djelatne tvari i farmaceutski oblici s dokumentiranim problemima s bioekvivalencijom
BP	Djelatne tvari i farmaceutski oblici s potencijalnim problemima s bioekvivalencijom
BC	Farmaceutski oblici s produljenim oslobađanjem (kapsule, injekcije i tablete)
BE	Farmaceutski oblici s odgođenim oslobađanjem
BN	Lijekovi u raspršivačima (<i>nebulizer</i>) aerosola
BR	Supozitoriji i eneme za sistemska dostavu djelatne tvari
BS	Lijekovi koji imaju standardne nedostatke
BT	Topički lijekovi s problemima s bioekvivalencijom
BX	Lijekovi za koje nema dovoljno podataka za dokaz terapijske ekvivalencije
B	Lijekovi koji zahtijevaju daljnja istraživanja i pregled FDA radi dokaza terapijske ekvivalencije

Lijekovi koji su ocjenjeni kao terapijski ekvivalentni lijekovi označeni su prvim slovom A, a dijele se u dvije osnovne podskupine:

- lijekovi za koje nema poznatih ili potencijalnih problema s bioekvivalencijom, a njihova bioekvivalencija se podrazumijeva temeljem drugih podataka o lijeku za pojedine farmaceutske oblike (npr. otopine) ili je dokazana prihvatljivim rezultatima *in vitro* ispitivanja. Takvi lijekovi označeni su s oznakama AA, AN, AO, AP ili AT, ovisno o njihovom farmaceutskom obliku.
- lijekovi koji sadrže djelatne tvari ili su farmaceutskog oblika za koje je identificirano da imaju ili potencijalno mogu imati probleme s bioekvivalencijom, a njihova terapijska ekvivalencija je dokazana samo ukoliko njihova dokumentacija sadrži odgovarajuće znanstvene dokaze utvrđene kroz komparativna *in vivo* i/ili *in vitro* ispitivanja. Takvi lijekovi nose oznaku AB, a u okolnostima kada postoji više od jednog referentnog lijeka oznaci lijeka se dodaje broj kojim je označen i pripadajući referentni lijek, npr. AB1, AB2, itd.

Lijekovi za koje je ocijenjeno da nisu terapijski ekvivalentni drugim farmaceutski ekvivalentnim lijekovima označeni su prvim slovom B. U ovoj su skupini lijekovi za koje postojeći ili potencijalni problemi s bioekvivalencijom nisu riješeni odgovarajućim dokazom o bioekvivalentnosti, najčešće jer se radi o specifičnim farmaceutskim oblicima, a ne problematičnim djelatnim tvarima. Lijekovi u ovoj skupini dijele se na tri osnovne podskupine:

- lijekovi koji sadrže djelatne tvari ili su proizvedeni u farmaceutskom obliku za koje je identificirano da imaju probleme s bioekvivalencijom ili značajni potencijal za takve probleme, te za koje nisu dostavljeni rezultati odgovarajućih ispitivanja bioekvivalencije,
- lijekovi s neodgovarajućim normama kakvoće ili s nedovoljnom osnovom za dokaz terapijske ekvivalencije
- lijekovi koji su pod regulatornim praćenjem

Usprkos detaljno razrađenoj klasifikaciji lijekova u pogledu njihove terapijske ekvivalencije, FDA je pojedine lijekove ili skupine lijekova svrstala u skupinu tzv. posebnih situacija. U toj skupini su npr. hidrolizati aminokiselina i proteina za intravenoznu primjenu, levotiroksin natrij i antacid koji sadrži aluminijev hidroksid i magnezijev trisilikat. Za svaki lijek iz skupine posebnih situacija specificirana su posebna pravila u pogledu njihove zamjenjivosti.

Svaka američka federalna država samostalna je u propisivanju uvjeta i načina provođenja postupka generičke supstitucije. Zahvaljujući preporuci FDA, procjena mogućnosti za generičku supstituciju pojedinog lijeka uređena je na saveznoj razini.

3.5.2.3. Generička supstitucija u Kanadi

U Kanadi odluka o zamjenjivosti lijekova može se temeljiti na Deklaraciji o ekvivalenciji kanadskog regulatornog tijela (Health Canada) identificiranjem kanadskog referentnog lijeka u potvrdi o sukladnosti generičkog lijeka. Potvrda o sukladnosti je dokument kojim se svakom odobrenom generičkom lijeku potvrđuje da je zamjenjiv sa svojim referentnim lijekom.

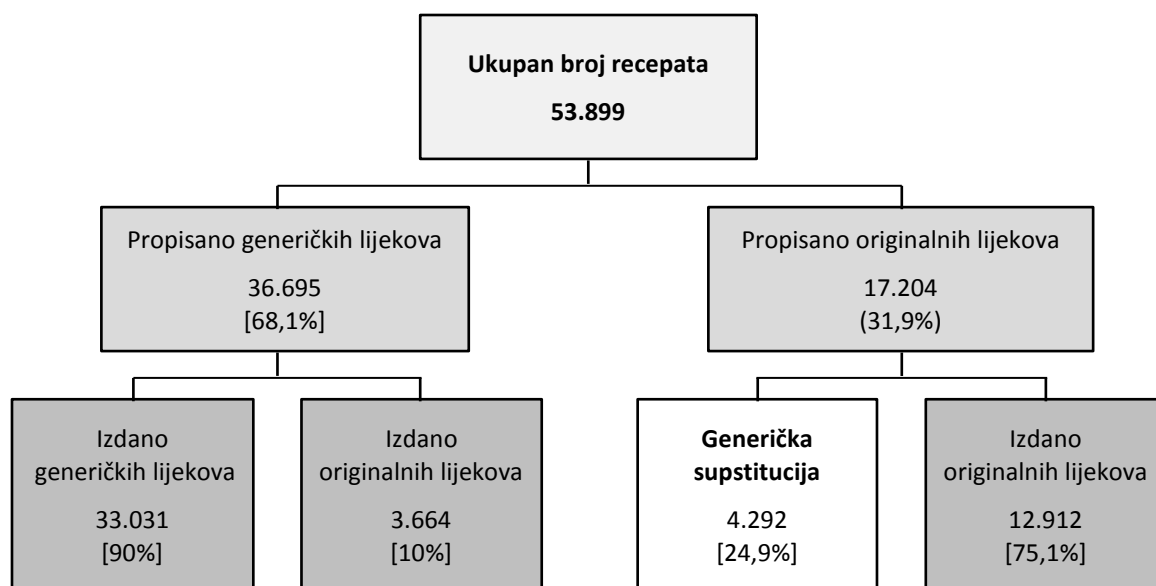
Ljekarniku je također dopušteno da, koristeći svoju stručnu procjenu, odlučuje o zamjeni drugih lijekova ukoliko oni zadovoljavaju definiciju zamjenjivog lijeka i ako imaju nižu cijenu od propisanog lijeka. Zakonom je zamjenjivi lijek definiran kao lijek koji sadrži jednaku količinu iste djelatne tvari, posjeduje usporedive farmakokinetičke osobine, ima jednake klinički značajne osobine formulacije i jednaki put primjene. Navedeno je primjenjivo i na generičke lijekove uske terapijske širine, odnosno lijekove kritične primjene, poput digoksina ili levotiroksina. Liječniku je zadržano ekskluzivno pravo da zatraži izdavanje lijeka određenog proizvođača, ako to smatra relevantnim.⁽⁴⁵⁾

3.5.2.4. Generička supstitucija u Australiji

U Australiji se više različitih propisa i smjernica direktno ili indirektno bavi reguliranjem izdavanja generičkih lijekova. Recept koji sadrži samo INN dopušta ljekarniku izdavanje lijeka bilo kojeg proizvođača, a ne nužno najjeftinijeg. U situaciji kada je lijek propisan pod zaštićenim imenom propisi dopuštaju generičku supstituciju bez obavještanja propisivača. Liječnik ima ekskluzivno pravo zabraniti supstituciju, ukoliko to smatra potrebnim. Popis zamjenjivih lijekova koristi sistem oznaka sličan opisanom u FDA *Orange book*. U pogledu kriterija ocjene bioekvivalencije i terapijske ekvivalencije regulatorna mjerila u Australiji u potpunosti su usklađena s europskim i sjevernoameričkim.⁽⁶³⁾

3.5.3. Prepreke i ograničenja u praksi generičke supstitucije

Ispitivanje koje analizira obrasce supstitucije generičkih i originalnih lijekova provedeno je u Nizozemskoj korištenjem podataka o propisivanju lijekova.⁽⁹⁶⁾ Ispitivanje je obuhvatilo reprezentativnu populaciju liječnika opće prakse i oko 54.000 recepata za specifične lijekove iz 15 različitih skupina. Od ukupnog broja propisanih lijekova, generički lijekovi propisani su u 68,1% slučajeva. Rezultati su pokazali da je generička supstitucija originalnog lijeka u ljekarnama provedena u 25% slučajeva. Supstitucija u suprotnom smjeru, kada je umjesto propisanog generičkog lijeka ljekarna izdala originalni lijek dogodila se u 10% slučajeva, te je pozitivno povezana s bolesnikovim prijašnjim iskustvom s originalnim lijekom (slika 11).



Slika 11. Broj identificiranih recepata (povezane baze liječnika opće prakse i ljekarne) i odnos propisanih i izdanih originalnih i generičkih lijekova.⁽⁹⁶⁾

Ljekarne u osobnom vlasništvu bile su manje sklone generičkoj supstituciji i sklonije zamjeni generičkog lijeka s originalnim u odnosu na ostale ljekarne. Analizom rezultata autori su zaključili da je generička supstitucija čvrsto povezana s bolesnikovim iskustvom u korištenju lijeka, s vlasničkim statusom ljekarne te vremenom propisivanja i izdavanja lijeka. Veliki udio recepata koji su sadržavali zaštićeno ime lijeka ukazuje na učinak marketinških napora farmaceutske industrije kao i na rutinu liječnika u propisivanju.

Raskorak između troškova i rezultata zdravstvene zaštite u SAD potaknuo je nastojanja da se identificiraju i uklone situacije u kojima se koriste nepotrebno skupi tretmani liječenja kada postoje jeftinije a jednako djelotvorne i sigurne terapijske alternative. Premala potrošnja generičkih lijekova je važan dio tog problema. Odbor za kliničke smjernice udruženja *American College of Physicians* objavio je 2015. godine literaturni pregled⁽⁵⁸⁾ o potencijalu da se većom potrošnjom generičkih lijekova smanje troškovi, a istodobno unaprijedi suradljivost i rezultati ishoda liječenja. Cilj istraživanja bio je dati univerzalni savjet za najbolju praksu. Istraživanje je provedeno kroz analizu literature u cilju odgovora na nekoliko pitanja o generičkim lijekovima:

- 1) Kako često se koriste originalni lijekovi kada su dostupne njihove generičke verzije?
- 2) Kako primjena generičkih lijekova utječe na suradljivost?
- 3) Koji su dokazi da originalni i generički lijekovi imaju sličan klinički učinak?
- 4) Koje su prepreke za veće korištenje generičkih lijekova?
- 5) Koje strategije se mogu koristiti za promociju uštede kroz veću primjenu generičkih lijekova?

Sažetak ovog istraživanja sadrži sljedeće zaključke:

- Originalni lijekovi ne pokazuju superiornost u učinkovitosti u usporedbi s molekularno identičnim generičkim lijekovima
- Primjena generičkih lijekova smanjuje troškove bolesnicima i pomaže u poticanju bolje suradljivosti u liječenju, naročito kod kroničnih bolesti
- Prepreke praksi temeljenoj na dokazima su percepcije liječnika o sigurnosti i djelotvornosti generičkih lijekova te pretpostavke i očekivanja bolesnika
- Moguće strategije za povećanje primjene generičkih lijekova su:
 - uvođenje elektroničkih zdravstvenih zapisa koji obavješćuju propisivača o raspoloživim formulacijama lijeka i njihovoj cijeni
 - prilagođen sustav sudjelovanja u troškovima liječenja
 - mjerenje učinka propisivača
 - edukacija liječnika
 - edukacija bolesnika
 - uvjeti za nadomjesno liječenje prije odobravanja lijeka
- Teme za razgovor liječnika i bolesnika o liječenju:
 - noviji originalni lijekovi nisu nužno učinkovitiji
 - generički lijekovi mogu biti drugačijeg oblika, veličine i boje, ali pružaju jednaku korist
 - razina doze se mijenja kod različitih lijekova, uključujući originalne i generičke alternative za liječenje istog stanja; slične doze ne postižu nužno isti terapijski ishod
 - prelazak s originalnog na generički lijek smanjuje troškove liječenja
 - prelazak s generičkog na originalni lijek se rijetko dešava u bolesnika s kroničnom bolešću koja je već dobro kontrolirana
- Savjet za najbolju praksu: kliničari moraju propisivati generičke lijekove, ako je moguće, umjesto skupljih originalnih lijekova

Ovaj sustavni pregled naglašava da je percepcija liječnika i bolesnika i dalje najveća prepreka za povećanje primjene generičkih lijekova. Usprkos dugogodišnjoj regulatornoj praksi postupka odobrenja generičkih lijekova, autori zaključuju da će za povećanje njihove primjene biti potrebno formirati robusnije podatke o njihovoj komparativnoj sigurnosti i učinkovitosti u odnosu na originalne lijekove. U zaključcima je istaknuto da osim generiranja boljih podataka, postoji potreba za identifikaciju strategija za bolji prijenos tih podataka prema liječnicima i bolesnicima.

4. RASPRAVA

4.1. Čimbenici generičke supstitucije

Na odluku o odabiru odgovarajućeg lijeka u svakoj konkretnoj situaciji ključni upliv imaju četiri čimbenika: *regulatorno tijelo, liječnik, ljekarnik i bolesnik*. Niti jedan od ovih čimbenika nema cjeloviti uvid u situaciju u kojoj je određen lijek potreban.

Regulatorno tijelo odobrava lijek s određenim indikacijama i preporukama za primjenu vodeći se dokazima o njegovoj djelotvornosti i sigurnosti temeljenim na rezultatima kliničkih ispitivanja u kontroliranim uvjetima. Valjanost takvih dokaza ima ograničenu „vanjsku“ vrijednost i ne može predvidjeti stvarnu situaciju svakog pojedinog bolesnika u smislu epidemioloških podataka, komorbiditeta, prijašnjeg i konkomitantnog liječenja ili suradljivosti bolesnika. Procjena povoljnog odnosa koristi i rizika primjene lijeka temeljem koje je odobren za stavljanje u promet dokazana je na razini prosječnog odgovora izvjesne populacije, a ne na razini konkretnog bolesnika koji treba lijek.

Liječnik ima potpuniju sliku individualnog stanja bolesnika u smislu anamneze i habitusa, odnosno povijesti bolesti i prijašnjeg liječenja, prisutnosti drugih bolesti ili dispozicije za njihov razvoj te prisutnosti faktora rizika za primjenu nekog tretmana. Na temelju tih individualiziranih podataka, zatim na temelju informacija o prosječnom odgovoru populacije na neki tretman, te konačno i temeljem vlastitog profesionalnog iskustva, liječnik donosi odluku i preuzima odgovornost za propisivanje lijeka. U slučaju svakog propisivanja lijeka liječnik na razini pojedinca ponovo poduzima kliničko ispitivanje očekujući s izvjesnom (ne)sigurnošću ishod u okvirima poznatog populacijskog odgovora. Dodatne zahtjeve u donošenju njegove odluke postavljaju zdravstveni sustav i bolesnik, očekujući propisivanje ekonomski i medicinski najučinkovitijeg terapijskog postupka. U takvoj situaciji liječniku mogu nedostajati potrebni podaci, primjerice o farmakoekonomskoj učinkovitosti lijeka, o bolesnikovoj percepciji ciljeva i učinkovitosti liječenja te njegovoj materijalnoj, fizičkoj i mentalnoj sposobnosti za suradljivost u liječenju.

Ljekarnik nema uvid u kliničku sliku bolesnika već raspolaže informacijama na receptu i dostupnim javnim podacima o propisanom lijeku. U okviru svojih mogućnosti i stručnih kompetencija ljekarnik čini sve kako bi bolesnik bio opskrbljen propisanim lijekom u potrebno vrijeme i u odgovarajućoj količini te dobio precizne i jasne upute o njegovoj sigurnoj primjeni. Precizne i jasne upute mogu uključiti i provjeru postoje li u bolesnika kontraindikacije ili rizici za primjenu, primjerice zbog interakcija s drugim lijekom, koje u trenutku propisivanja lijeka nisu bile prisutne ili naslutive, a koje nalažu preispitivanje odnosa koristi i rizika primjene propisanog lijeka. Ako to nije slučaj, ljekarnik je obavezan izdati propisani lijek u potrebnoj jačini i količini ili ga u najkraćem razumnom roku nabaviti. Generička supstitucija kod izdavanja lijeka nastupa kada ljekarnik u precizno i transparentno definiranim uvjetima umjesto propisanog lijeka izdaje drugi, zamjenski lijek. U toj situaciji su jasni

kriteriji zamjenjivosti nužan alat koji ljekarniku omogućuje da bez dodatnih provjera i bez konzultacije s liječnikom ili regulatornim tijelom bude siguran da bolesnik dobiva propisano liječenje.

Bolesnik jest i uvijek mora biti središnja figura cijelog procesa liječenja. Na njegovu percepciju vlastitoga stanja i tijeka liječenja upliv imaju mnogi čimbenici. Stoga odgovarajuća skrb o bolesniku također podrazumijeva relevantno i objektivno informiranje o njegovom zdravstvenom stanju, mogućnostima i ciljevima liječenja te prognozama o mogućem ishodu. Uključivanje bolesnika u proces odlučivanja o liječenju temeljno je načelo dobre medicinske prakse i etičkog ponašanja svih radnika u medicini. To načelo ne smije biti zanemareno ili potisnuto u drugi plan zbog pojedinih ciljeva drugih čimbenika zdravstvenog sustava. Vodeći se ovim načelima, bolesnik u okviru svojih fizičkih i mentalnih sposobnosti (i materijalnih mogućnosti) sudjeluje s liječnikom i ljekarnikom u procesu odlučivanja o svojem liječenju. Kombinacijom afirmativne komunikacije i profesionalnog autoriteta liječnika i ljekarnika racionalni bolesnik će se uvijek suglasiti s najpovoljnijom opcijom liječenja koja je svima prihvatljiva. U takvom ozračju odgovarajuće informirani i motivirani bolesnik bez zadržke će pristati na primjenu zamjenskog, generičkog lijeka.

4.2. Mjerila zamjenjivosti lijekova

Jedinstveni pravno-zakonodavni, znanstveno-stručni i gospodarski prostor neprocjenjiva je vrijednost za članice Europske unije. Ekonomska globalizacija potaknula je globalizaciju znanja i globalnu harmonizaciju pravnih normi. Jedinstvena pravila u regulaciji prometa lijekova neophodna su za prosperitet farmaceutske industrije ali i za učinkovito funkcioniranje javnog zdravstva. Mjerila za dokaz potrebne kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti nekog lijeka te regulatorni postupak kojim se ti dokazi vrednuju jednaki su u svim državama Europske unije.

Stručnjaci Europske agencije za lijekove i svih nacionalnih regulatornih tijela u EU intenzivno i sukcesivno izmjenjuju informacije, surađuju na usuglašavanju znanstvenih smjernica i stručnih mjerila te nastoje u najvećoj mogućoj mjeri harmonizirati znanstveno-regulatorni pristup ocjeni lijekova. Varijabilnost u ocjeni istih podataka temeljem istih znanstvenih smjernica neminovna je posljedica kompleksnosti biomedicinskih znanosti i predmeta njihovog proučavanja. Upravo zbog te varijabilnosti potrebna je stalna komunikacija, zajednička analiza, usuglašavanje zaključaka i traženje konsenzusa. Istovremenim odobravanjem jednog lijeka u više država ili u svim članicama EU postiže se suglasnost znanstveno-stručne ocjene. Imajući u vidu harmonizirane norme i suglasnost u ocjeni, procjena terapijske ekvivalentnosti između dva lijeka koja su već prošla znanstveno-regulatorni postupak ocjene kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti ne bi trebala biti različita. Ipak, podaci prikupljeni u ovom radu upućuju na suprotno: unutar istog znanstveno-regulatornog prostora nedvojbeno postoji varijabilnosti u ocjeni terapijske ekvivalentnosti u smislu mogućnosti za generičku supstituciju.

Potpuna suglasnost u stavovima o generičkoj supstituciji ne može se očekivati između različitih udruženja inovativnih i generičkih farmaceutskih proizvođača, strukovnih skupina liječnika i ljekarnika, akademskih i znanstvenih ustanova te organizacija za procjenu zdravstvenih tehnologija. Razlog tome je što svaka skupina ima odgovornost prema svojim osnivačima, te stoga pojam usuglašene izjave ne može valjano odraziti njihove različitosti.⁽⁷¹⁾ Nameće se pitanje zašto onda nema suglasnosti između stručnih tijela koja su lišena sukoba interesa?

Delegiranjem odlučivanja o generičkoj supstituciji lijekova na nacionalnu razinu mogao bi se steći pogrešan zaključak da mjerila za ocjenu zamjenjivosti lijekova nisu medicinske prirode. Međutim, razlog za delegiranje odlučivanja na nacionalnu razinu je ekonomska komponenta procesa generičke supstitucije. Generička supstitucija je motivirana prije svega farmakoekonomskim čimbenicima, pa je delegiranjem odluke na nacionalnu razinu zadržano suvereno pravo svake države da raspoređuje budžetske rashode za zdravstvenu zaštitu. Ista je situacija s ocjenom načina izdavanja lijeka – odluka hoće li se lijek izdavati na recept ili bez recepta ima (ili može imati) ekonomsku komponentu i financijske posljedice za zdravstveni proračun. Usprkos navedenome, i ocjena načina propisivanja i ocjena mogućnosti zamjene dvaju lijekova mora se temeljiti prije svega na ocjeni njihove djelotvornosti i sigurnosti primjene.

Potrebno je razjasniti pitanje jesu li zdravstveni rizici generičke supstitucije jednaki u različito razvijenim i organiziranim sustavima zdravstvene zaštite, s različitim stupnjem educiranosti i motiviranosti čimbenika u sustavu? Ukoliko nisu, slijedi pitanje je li racionalno pristup, metode i mjerila generičke supstitucije prilagođavati organizaciji sustava, odnosno stupnju educiranosti i motiviranosti čimbenika u sustavu? U uvodu ovog rada je navedeno da su nacionalna regulatorna tijela jedini logičan izbor za kompetentnu, dosljednu i nepristranu ocjenu međusobne zamjenjivosti lijekova. Međutim, u definiranju pristupa i metoda organizacije generičke supstitucije trebaju sudjelovati i zdravstvene vlasti koje imaju uvid u (i odgovornost za) specifične okolnosti organizacije zdravstvenog sustava i učinkovitost njegovih ključnih čimbenika.

Analizirajući razlike u pristupu i metodama regulacije, odnosno stručnim mjerilima za ocjenu generičke supstitucije, može se zaključiti da usprkos varijabilnosti u pristupu i metodama, temeljna mjerila stručne ocjene ne variraju značajno. Razvijeni zdravstveni sustavi izvan europskog regulatornog prostora prilikom ocjene terapijske ekvivalencije u osnovi dijele ista mjerila, iste principe i iste dvojbe kao i oni u EU. Razlog tome su globalno usuglašeni kriteriji za dokaz kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka, zatim jedinstvena forma prezentacije tih podataka (CTD) te usuglašene smjernice i protokoli prevencije, liječenja i skrbi o bolesnicima.

Paradigma bioekvivalencije unijela je snažne promjene u farmakoterapiju. Mehanicističko načelo bioekvivalentnosti je neoborivo: ista tvar, u istoj količini, na istome mjestu i u isto vrijeme.

Osporavanja principa bioekvivalentnosti kao surogata za dokaz terapijske ekvivalentnosti su bezbrojna i nema ih smisla pojedinačno analizirati. Pravo pitanje kritičarima tog koncepta bilo bi: koja je alternativa ispitivanju bioekvivalencije? U najširem civilizacijskom kontekstu ispitivanje bioekvivalencije je koncept koji nemjerljivo doprinosi zdravlju, dobrobiti i kvaliteti života cjelokupnog stanovništva. Nedostaci tog koncepta su poznati i kontrolirani. Lijekovi, populacije i patološka stanja kod kojih bioekvivalentnost ima ograničenu vrijednost u smislu dokaza terapijske ekvivalentnosti su identificirani. To su specifična saznanja koja je potrebno ugraditi u mjerila za ocjenu zamjenjivosti lijekova.

Pristup regulaciji generičke supstitucije i metode njene regulacije u domeni su zdravstvenih vlasti. Da li je propisivanje generičkog lijeka, ako je moguće, obavezno? Je li generička supstitucija za ljekarne obaveza ili je samo mogućnost? Da li je za nju potrebna suglasnost bolesnika i hoće li propisivač lijeka o njoj dobiti povratnu informaciju? To su pitanja na koja odgovaraju zdravstvene vlasti, bilo putem dokumenata s pravnom snagom ili smjernicama i mjerama poticaja za dobru praksu. Koji lijekovi i u kojim okolnostima se mogu zamijeniti u pravilu treba procijeniti kompetentno regulatorno tijelo. Odabir i primjena odgovarajućih metoda i mjerila ocjene, tijek postupka ocjene i način prezentacije rezultata u domeni su standardnih operativnih postupaka Agencije za lijekove.

5. ZAKLJUČAK

Ovaj rad istražuje hipotezu da je sintezom postojećih znanstvenih kriterija moguće relevantno procijeniti međusobnu zamjenjivost dvaju ili više lijekova koji su dobili odobrenje za stavljanje u promet na temelju već poznatih podataka o njihovoj kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti primjene.

Pri ocjeni međusobne zamjenjivosti lijekova u okvirima generičke supstitucije razmatra se vjerojatnost pojavljivanja klinički značajnih razlika u pogledu njihove djelotvornosti i sigurnosti primjene. Da bi se dva lijeka ocijenila apsolutno međusobno zamjenjivima ta vjerojatnost mora biti zanemariva ili prihvatljivo mala u relevantnoj populaciji bolesnika/korisnika lijeka. U radu su identificirane mnoge skupine lijekova za koje se temeljem njihovih poznatih osobina ne može sa sigurnošću procijeniti da li su njihove razlike zanemarive ili prihvatljivo male u realnim terapijskim uvjetima i kod svake indicirane situacije. Takvi lijekovi se zbog mjera predostrožnosti moraju deklarirati nezamjenjivima, iako bi se za neke od njih u odgovarajućim kontroliranim uvjetima moglo dokazati suprotno. Za takve hipotetske situacije može se zaključiti da postojeći podaci o lijeku nisu omogućili prepoznavanje mogućnosti za sigurnu zamjenu lijeka.

Iskustva pokazuju da je za mnogo lijekova ipak moguće relevantno utvrditi mogućnost zamjene i da je to učinjeno temeljem postojećih podataka sadržanih u dokumentaciji lijeka. Iskustva i relevantna ispitivanja pokazuju da su rizici genetičke supstitucije, naročito u razvijenim zdravstvenim sustavima, općenito vrlo mali, a financijske uštede koje donosi taj proces vrlo velike. Promatrajući hipotezu o procjeni zamjenjivosti lijeka kroz prizmu ekonomske učinkovitosti liječenja, svaka situacija u kojoj je takva procjena moguća temeljem već postojećih podataka o lijeku je značajan doprinos kvaliteti i učinkovitosti zdravstvenog sustava u cjelini.

6. LITERATURA

- (1) Zakon o lijekovima. Narodne Novine 76/13, preuzeto sa stranice http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (2) Permanand G, Altenstetter C, The politics of pharmaceuticals in the European Union. U: Mossialos E, Mrazek M, Walley T, ur. Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. European Observatory on Health Systems and Policies; 2004, str. 38-54.
- (3) Juričić Ž. Komercijalni interes i profesionalna etika u ljekarnikovom djelovanju: socijalnorefleksivni pristup. Soc. ekol. Zagreb; 2013, Vol. 22, No. 1
- (4) Staničić Ž, Loparić V. Liberalizacija tržišta lijekova: socijalne i zdravstvene implikacije. Sociologija i prostor, 46 (2008) 180 (2): 187–202
- (5) Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu. Službeni list Europske unije L-311, preuzeto sa stranice <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083>, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (6) Fintel B, Samaras AT, Carias E. The thalidomide tragedy: lessons for drug safety and regulation, Helix Magazine, Northwestern University; 2009, preuzeto sa stranice <https://helix.northwestern.edu/article/thalidomide-tragedy-lessons-drug-safety-and-regulation>, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (7) How increased competition from generic drugs has affected prices and returns in the pharmaceutical industry. The Congress of the United States, Congressional Budget Office; 1998, preuzeto sa stranice <https://www.cbo.gov/publication/10938>, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (8) Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. BMC pharmacology & toxicology; 2013, 14(1):1
- (9) Zakon o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi. Narodne novine 124/2011, preuzeto sa stranice http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_124_2472.html, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (10) European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. Health Technology Assessment, Policy, preuzeto sa stranice https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/policy_en, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (11) Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo Effects in Medicine. N Engl J Med, 2015; 373:8-9

- (12) Oliveira IR, Nunes PM, Coutinho DM, Sena EP. Review of the efficacy of placebo in comparative clinical trials between typical and atypical antipsychotics. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009 Mar;31(1):52-6.
- (13) Johnston A, Asmar R, Dahlöf B, Hill K, Jones DA, Jordan J, Livingston M, MacGregor G, Sobanja M, Stafylas P, Rosei EA, Zamorano J. Generic and therapeutic substitution: a viewpoint on achieving best practice in Europe. *Br J Clin Pharmacol*, 2011 Nov; 72(5): 727-730.
- (14) Law M R, Wald N J, Rudnicka A R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*; 2003 Jun 28; 326(7404): 1423.
- (15) European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. Legal framework governing medicinal products for human use in the EU, preuzeto sa stranice http://ec.europa.eu/health/human-use/legal-framework_en, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (16) The International Council for Harmonisation (ICH), preuzeto sa stranice <http://www.ich.org/home.html>, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (17) Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet. *Narodne Novine* 83/13; preuzeto sa stranice http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1802.html, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (18) European Medicines agency. Status of EMEA scientific guidelines and European Pharmacopoeia monographs and chapters in the regulatory framework applicable to medicinal products, EMEA/42371/2008, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004008.pdf, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (19) European Medicines agency. Scientific guidelines, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (20) European Medicines agency. Scientific advice and protocol assistance, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (21) European Commission, Health and Food Safety Directorate-General. Notice to applicants, volume 2A Procedures for marketing authorisation, Chapter 1, Marketing authorisation; July 2015, preuzeto sa stranice http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_201507.pdf, datum pristupa stranici 09.04.2017.

- (22) European Medicines agency. Questions and answers: Article 30 referral procedures, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_0010175.jsp&mid=WC0b01ac0580a808bf, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (23) European Medicines agency. Pitanja i odgovori o generičkim lijekovima, EMA/393905/2006 Rev. 2, 22. studenoga 2011, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012382.pdf, datum pristupa stranici 09.04.2017.
- (24) European Commission, Health and Food Safety Directorate-General. Notice to applicants, volume 2C - Regulatory Guideline, A Guideline On Summary Of Product Characteristics (SmPC); September 2009, preuzeto sa stranice https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (25) Mossialos E, Mrazek M, Walley T. Regulating pharmaceuticals in Europe: an overview. U: Mossialos E, Mrazek M, Walley T, ur. Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. European Observatory on Health Systems and Policies; 2004, str. 1-37.
- (26) Lambert BL, Lin SJ, Chang KY, Gandhi SK. Similarity as a risk factor in drug-name confusion errors: the look-alike (orthographic) and sound-alike (phonetic) model. Med Care. 1999 Dec;37(12):1214-25.
- (27) Republic of Estonia, Agency of Medicines. The State Agency of Medicines guideline for the naming of medicinal products; 26.09.2016, preuzeto sa stranice <https://www.ravimiamet.ee/en/node/8020>, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (28) Danish Medicines Agency. Naming of medicines; 08 June 2010, Updated 30 April 2015, preuzeto sa stranice <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/licensing-of-medicines/naming-of-medicines>, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (29) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK). MHRA guideline for the naming of medicinal products and braille requirements for name on label; December 2009, preuzeto sa stranice https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/366645/naming_of_medicines_guidance.pdf, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (30) Austrian Federal Office for Safety in Health Care, Austrian Medicines and Medical Devices Agency. Naming of medicinal products; created 28.12.2011, last modified 20.04.2015, preuzeto sa stranice <http://www.basg.gv.at/en/medicines/faqs-about-medicinal-products/naming-of-medicinal-products/>, datum pristupa stranici 10.04.2017.

- (31) Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova i o mjerilima za propisivanje i izdavanje lijekova na recept. Urednički pročišćeni tekst, Narodne novine, broj 86/13, 90/13, 102/14, 107/15 i 72/16, preuzeto sa stranice <http://www.propisi.hr/print.php?id=4790>, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (32) Pharmacist Letter/Prescribers Letter: Drugs with Different Salt Forms, PL Detail-Document #300313; 2014, Therapeutic Research Center, preuzeto sa stranice <http://rw.therapeuticresearch.com/pl/ArticlePDF.aspx?cs=STOCKTONOFFICE~CP&s=PTL&DocumentFileID=0&DetailID=300313&SegmentID=0>, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (33) Verbeeck RK, Kanfer I, Walker RB. Generic substitution: The use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy, Eur J Pharm Sci. 2006 May;28(1-2):1-6.
- (34) European Medicines agency. Clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents, CPMP/EWP/239/95; 1995, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003687.pdf, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (35) International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). Specification: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances. Q6A, 1999, preuzeto sa stranice http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (36) Niazi SK. Handbook of Bioequivalence Testing. Taylor & Francis Group; 2015, str. 13-45.
- (37) World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines, 19th List; April 2015, amended November 2015, preuzeto sa stranice http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2015_FINAL_amended_NOV2015.pdf?ua=1, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (38) Benet LZ. The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. J Pharm Sci. 2013 January ; 102(1): 34–42.
- (39) Tsume Y, Mudie DM, Langguth P, Amidon GE, Amidon GL. The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for *in vivo* predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. Eur J Pharm Sci. 2014 June 16; 57: 152–163.
- (40) Particle Science, Drug Development Services. Biopharmaceutical Classification System and Formulation Development, Technical Brief; 2011: Volume 9, preuzeto sa stranice <http://www.particlesciences.com/news/technical-briefs/2011/biopharmaceutical-classification-system.html>, datum pristupa stranici 10.04.2017.

- (41) European Medicines agency. Guideline on the Investigation of Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr; 2010, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (42) Al Ameri MN, Nayuni N, Kumar KGA, Perrett D, Tucker A, Johnston A. The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: In-vitro dissolution testing. Results in Pharma Sciences 2 (2012) 1–8
- (43) European Commission, Health and Food Safety Directorate-General. Notice to applicants, volume 3B – Guidelines, Medicinal products for human use, Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. July 2003, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (44) Alberta Health. Alberta Health and Wellness Drug Benefit List. Interchangeable Drug Products - Additional Criteria; 2012, preuzeto sa stranice https://www.ab.bluecross.ca/dbl/pdfs/ahwdbl_sec1_critint.pdf, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (45) College of Pharmacists of British Columbia. Drug Interchangeability Update; August 2004 Vol. 3 No.1 FYI Newsletter (Information for Pharmacists), preuzeto sa stranice http://library.bcpharmacists.org/6_Resources/6-4_Drug_Distribution/5016-FYI-Drug_Interchangeability_Update.pdf, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (46) Irish Medicines Bord. Guide To Interchangeable Medicines. July 2014; preuzeto sa stranice <https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/guidance-documents/aut-g0115-guide-to-interchangeable-medicines-v5.pdf?sfvrsn=8>, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (47) World Health organisation. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. WHO Technical Report Series, No. 992, 2015, Annex 7, preuzeto sa stranice <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21898en/s21898en.pdf>, datum pristupa stranici 10.04.2017.
- (48) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules, Guidance for Industry; June 2015, preuzeto sa stranice <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm377938.pdf>, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (49) Greene JA, Kesselheim AS. Why Do the Same Drugs Look Different? Pills, Trade Dress, and Public Health. N Engl J Med 2011; 365:83-89

- (50) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. From our perspective: The importance of the physical characteristics of generic drugs; 06.11.2015, preuzeto sa stranice <https://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm471446.htm>, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (51) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, Orange Book Preface, 37th Edition; 24.01.2017, preuzeto sa stranice <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/ucm079068.htm>, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (52) HALMED, Agencije za lijekove i medicinske proizvode, Baza lijekova. Preuzeto sa stranice <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (53) European Commission, Health and Food Safety Directorate-General. Notice to applicants, volume 2C - Regulatory Guideline, Guideline on the Packaging Information of Medicinal Products for Human Use Authorised by the Union; July 2015, preuzeto sa stranice http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/2015-07_14_3_packaging.pdf, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (54) European Commission, Health and Food Safety Directorate-General. Notice to applicants, volume 2C - Regulatory Guideline, Guideline on the Readability of the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use; January 2009, preuzeto sa stranice https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (55) Bach PB, Conti RM, Muller RJ, Schnorr GC, Saltz LB. Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. BMJ 2016;352:i788
- (56) Medek G, Marsenić JM. Dizajn i konstrukcija tiskane kutije za potrebe farmaceutske industrije. Preuzeto sa stranice https://bib.irb.hr/datoteka/774121.BB_Medek_2006.pdf, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (57) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Best Practice Guidance on the Labelling and Packaging of Medicines; November 2015, preuzeto sa stranice <https://www.gov.uk/government/publications/best-practice-in-the-labelling-and-packaging-of-medicines>, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (58) Choudhry NK, Denberg TD, Qaseem A. Improving Adherence to Therapy and Clinical Outcomes While Containing Costs: Opportunities From the Greater Use of Generic Medications: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2016;164:41-49.
- (59) Niazi SK. Handbook of Bioequivalence Testing. Taylor & Francis Group; 2015, str. 95-149.

- (60) Božina N. Uloga farmakogenetičkih varijacija u terapiji depresije. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 2005; neobjavljena, preuzeto sa stranice <http://medlib.mef.hr/249/>, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (61) Niazi SK. Handbook of Bioequivalence Testing. Taylor & Francis Group; 2015, str. 47-86.
- (62) Choi L, Caffo B, Rohde C. A Survey of the Likelihood Approach to Bioequivalence Trials. Stat Med. 2008 October 30; 27(24): 4874–4894.
- (63) Birkett DJ. Generics – equal or not? Aust Prescr. 2003;26:85–7.
- (64) Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, Yang Y, Yu LX, Woodcock J. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. Ann Pharmacother. 2009 Oct;43(10):1583-97.
- (65) Midha KK, McKay G. Bioequivalence; Its History, Practice, and Future. AAPS J. 2009 Dec; 11(4): 664–670.
- (66) Niazi SK. Handbook of Bioequivalence Testing. Taylor & Francis Group; 2015, str. 151-193.
- (67) Johnston A. Equivalence and interchangeability of narrow therapeutic index drugs in organ transplantation. Eur J Hosp Pharm 2013;20:302–307.
- (68) Gwaza L, Gordon J, Welink J, Potthast H, Hansson H, Stahl M, García-Arieta A. Statistical approaches to indirectly compare bioequivalence between generics: a comparison of methodologies employing artemether/lumefantrine 20/120 mg tablets as prequalified by WHO. Eur J Clin Pharmacol (2012) 68: 1611.
- (69) Herranz M, Morales-Alcelay S, Corredera-Hernández MT, de la Torre-Alvarado JM, Blázquez-Pérez A, Suárez-Gea ML, Álvarez C, García-Arieta A. Bioequivalence between generic tacrolimus products marketed in Spain by adjusted indirect comparison. Eur J Clin Pharmacol (2013) 69: 1157.
- (70) Stevenson KS, Glen J, Stevens KK. High tacrolimus inpatient variability is associated with acute rejection and graft loss. *Transplant Int* 2011;24(Suppl 2):111.
- (71) Warren JB, Oselin K. Comment on: Generic and therapeutic substitution: a viewpoint on achieving best practice in Europe by Johnston *et al.* Br J Clin Pharmacol. 2011 Nov; 72(5): 733–734.
- (72) Haidar SH, Davit B, Chen M-L, Conner D, Lee LM, Li QH, Lionberger R, Makhoul F, Patel D, Schuirmann DJ, Yu LX. Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. Pharm Res. 2007;25:237–41.

- (73) Katzung Bertram G. Basic & Clinical Pharmacology, 10th Ed. McGraw-Hill Professional, 2006.
- (74) Niazi SK. Handbook of Bioequivalence Testing. Taylor & Francis Group; 2015, str. 423-458.
- (75) American Pharmaceutical Association. Substitution of Critical Dose Drugs: Issues, Analysis, and Decision Making. APhA, 2000; preuzeto sa stranice <http://www.aphanet.org/>, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (76) European Medicines agency. Concept paper on the development of a guideline on the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied and locally acting products in the gastrointestinal tract, EMA/CHMP/558326/2013; 2013, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/10/WC500150770.pdf, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (77) European Medicines agency. Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP) Including the Requirements for Demonstration of Therapeutic Equivalence Between Two Inhaled Products for Use in the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Adults and for Use in the Treatment of Asthma in Children and Adolescents, CPMP/EWP/4151/00 Rev.1; 2009, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (78) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Topical Dermatologic Corticosteroids: In vivo Bioequivalence; February 1997, preuzeto sa stranice <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070234.pdf>, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (79) Liebenberg W, Engelbrecht E, Wessels A, Devarakonda B, Yang W, De Villiers MM: A Comparative Study of the Release of Active Ingredients from Semisolid Cosmeceuticals Measured with Franz, Enhancer or Flow-Through Cell Diffusion Apparatus. 2004; Journal of Food and Drug Analysis 12(1):19-28
- (80) European Medicines agency. Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for products that are locally applied, locally acting in the gastrointestinal tract as addendum to the guideline on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents, CPMP/EWP/239/95 Rev. ; 2017, preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/04/WC500225230.pdf, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (81) Tóthfalusi L, Endrényi L, Chow S-C. Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. Eur J Health Econ (2014) 15 (Suppl 1):S5–S11

- (82) European Medicines agency. European public assessment reports. Preuzeto sa stranice http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (83) Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013; 14:1.
- (84) European Commission. What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products, A Consensus Information Document. 2013; preuzeto sa stranice: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/en/renditions/native>, datum pristupa stranici 13.04.2017.
- (85) Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin. Biol. Ther.* 12(11), 1473–1485 (2012)
- (86) Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat. Biotechnol.* 30(12), 1186–1190 (2012).
- (87) Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Hansen R. Interchangeability, Safety and Efficacy of Modified-Release Drug Formulations in the USA: The Case of Opioid and Other Nervous System Drugs. *Clin Drug Investig.* 2016 Apr;36(4):281-92.
- (88) Zuluaga AF, Rodriguez CA, Agudelo M, Vesga O. Pharmacodynamics of nine generic products of amikacin compared with the innovator in the neutropenic mouse thigh infection model. *BMC Res Notes* (2015) 8:546.
- (89) Sabatini S, Ferguson RM, Helderman JH, Hull AR, Kirkpatrick BD, Barr WH. Drug Substitution in Transplantation: A National Kidney Foundation White Paper. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 33, No 2 (February), 1999: pp 389-397.
- (90) Crawford P, Feely M, Guberman M, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* (2006) 15, 165-176.
- (91) Gidal BE, Tomson T. Debate: Substitution of generic drugs in epilepsy: Is there cause for concern? *Epilepsia* (2008), 49(Suppl. 9):56–62.
- (92) Toverud EL, Hartmann K, Håkonsen H. A Systematic Review of Physicians' and Pharmacists' Perspectives on Generic Drug Use: What are the Global Challenges? *Appl Health Econ Health Policy* (2015) 13 (Suppl 1):S35–S45
- (93) Chapman S, Durieux P, Walley T, Good prescribing practice. U: Mossialos E, Mrazek M, Walley T, ur. *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality.* European Observatory on Health Systems and Policies; 2004, str. 144-157.

- (94) General Medical Council. Good practice in prescribing and managing medicines and devices, 2014; preuzeto sa stranice http://www.gmc-uk.org/Prescribing_guidance.pdf_59055247.pdf, datum pristupa stranici 14.04.2017.
- (95) Posner J, Griffin JP. Generic substitution. Br J Clin Pharmacol. 2011 Nov;72(5):731-2.
- (96) Pechlivanoglou P, van der Veen WJ, Bos JH, Postma MJ. Analyzing generic and branded substitution patterns in the Netherlands using prescription data. BMC Health Services Research 2011, 11:89
- (97) Kazami SZ. Controversies in Drug Substitution. Medscape, 2007; preuzeto sa stranice http://www.medscape.com/viewarticle/563959_1, datum pristupa stranici 14.04.2017.
- (98) Olsson E, Wallach-Kildemoes H, Ahmed B, Ingman P, Kaae S, Källemark Sporrong S. The influence of generic substitution on the content of patient-pharmacist communication in Swedish community pharmacies. Int J Pharm Pract. 2016 Aug 17.
- (99) Shrank WH, Cox ER, Fischer MA, Mehta J, Choudhry NK. Patient's Perceptions of Generic Medications. Health Aff (Millwood). 2009 Mar-Apr;28(2):546-56.
- (100) Barber N. What constitutes good prescribing? BMJ. 1995 Apr 8; 310(6984): 923–925.
- (101) de Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. World Health Organization, Action Programme on Essential Drugs, Guide to Good Prescribing. WHO,1994; preuzeto sa stranice <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip23e/whozip23e.pdf>, datum pristupa stranici 14.04.2017.
- (102) Pharmaceutical Management, Ensuring good dispensing practice. Management Science for Health, 2012; preuzeto sa stranice <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19607en/s19607en.pdf>, datum pristupa stranici 14.04.2017.
- (103) National Association of Pharmacy Regulatory Authorities. Professional Competencies for Canadian Pharmacists at Entry to Practice. NAPRA ,2007; preuzeto sa stranice http://napra.ca/content_files/files/entry_to_practice_competencies_march2007_final_new_layout_2009.pdf, datum pristupa stranici 14.04.2017.
- (104) Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos no sustituibles. Preuzeto sa stranice <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medNoSustituibles/home.htm>, datum pristupa stranici 14.04.2017.
- (105) Permanand G. Regulating under constraint: the case of EU pharmaceutical policy. PhD dissertation, London School of Economics and Political Science, London. PhRMA (2002) PhRMA Industry Profile 2002. Washington, DC: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America.

- (106) Duerden MG, Hughes DA. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? Br J Clin Pharmacol. 2010 Sep;70(3):335-41.

- (107) Goodman, Gilman's. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 11. Ed. Chapter 1. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2005. The Pharmacological Basis of Therapeutics. ISBN:0-07-142280-3

7. PREGLED AKRONIMA I POJMOVA

7.1. Akronimi organizacija i institucija

Tablica 8. Značenje akronima.

Akronim	Značenje	Prijevod / obrazloženje
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	Državna agencija za lijekove Španjolske
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	Povjerenstvo za lijekove za primjenu u ljudi (Europske agencije za lijekove)
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare	Europska uprava za kakvoću lijekova i zdravstvenu zaštitu
EMA	European Medicines Agency	Europska agencija za lijekove
FDA	Food and Drug Administration	Agencija za hranu i lijekove (Sjedinjenih Američkih država)
HPRA	The Health Products Regulatory Authority	Državna agencija za lijekove Irske
ICH	The International Council on Harmonisation (of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)	Međunarodno vijeće za harmonizaciju (tehničkih zahtjeva za lijekove za primjenu u ljudi)
NAPRA	National Association of Pharmacy Regulatory Authorities	Državna regulatorna ljekarnička udruga (Kanade)
NHS	National Health Service	Državna zdravstvena služba (Velike Britanije)
WHO	World Health Organisation	Svjetska zdravstvena organizacija

7.2. Stručni pojmovi

Tablica 8. Stručni pojmovi na engleskom jeziku i njihovo značenje.

Pojam	Kratika	Prijevod / obrazloženje
in vitro-in vivo correlation	IVIVC	<i>in vitro-in vivo</i> korelacija
abbreviated dossier		skraćena dokumentacija (lijeka)
active pharmaceutical ingredient	API	djelatna tvar (lijeka), djelatni farmaceutski sastojak
advanced therapy medicinal products		lijekovi za napredno liječenje
applicant		podnositelj zahtjeva (za odobrenje za stavljanje lijeka u promet)
area under the curve	AUC	površina ispod krivulje
average bioequivalence	ABE	prosječna bioekvivalencija
Biopharmaceutics Classification System	BCS	Biofarmaceutski sustav razvrstavanja (djelatnih tvari)
biosimilar		biosličan lijek
biowaiver		izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije
brand loyalty		odanost robnoj marki
bridging		povezivanje, ekstrapolacija podataka o lijeku
Common Technical Document	CTD	Zajednički tehnički dokument (ZTD), dokumentacija ili <i>dossier</i> lijeka
consumers risk		rizik potrošača (lijeka)
costeffective		ekonomski isplativo
critical bioequivalence drugs		lijekovi kritične bioekvivalentnosti
critical dose drugs		lijekovi kritične doze
critical use drugs		lijekovi kritične primjene
data exclusivity period		period zaštite podataka (lijeka)
dissolution testing		ispitivanje brzine oslobađanja djelatne tvari iz farmaceutskog oblika
dose dumping		naglo (nepoželjno) otpuštanje djelatne tvari iz farmaceutskog oblika
drug target		ciljno mjesto farmakološkog učinka djelatne tvari lijeka
european reference medicinal product	ERP	europski referentni lijek
evidence based medicine		medicina temeljena na dokazima
fixed dose combination	FDC	fiksna kombinacija doza
full dossier		cjelovita dokumentacija (lijeka)

Pojam	Kratika	Prijevod / obrazloženje
full mixed application		cjeloviti mješoviti zahtjev (dokumentacija lijeka)
good clinical practice	GCP	dobra klinička praksa
good dispensing practice		dobra praksa izdavanja (liješkova)
good manufacturing practice	GMP	dobra proizvođačka praksa
good prescribing practice		dobra praksa propisivanja (liješkova)
health technology assessment	HTA	procjena zdravstvene tehnologije
individual bioequivalence	IBE	individualna bioekvivalencija
informed consent		informirani pristanak
legal base		zakonska osnova (za odobrenje za stavljanje lijeka u promet)
minimal inhibitory concentration	MIC	najniža inhibitorna koncentracija
minimum bactericidal concentration	MBC	najniža baktericidna koncentracija
mock-up		nacrt pakiranja (lijeka)
narrow therapeutic index	NTI	uski terapijski indeks (djelatne tvari)
narrow therapeutic ratio		uski terapijski omjer (djelatne tvari)
off-label use		primjena (lijeka) izvan odobrenih indikacija
orphan medicinal products		lijekovi za liječenje rijetkih i teških bolesti
Package leaflet	PL	Uputa o lijeku
patient-focused equivalence		ekvivalencija usmjerena na bolesnika
population bioequivalence	PBE	populacijska bioekvivalencija
prescribable		propisiv (liješk)
producers risk		rizik proizvođača (lijeka)
referral		referral, zajednički regulatorni postupak
scientific advice	SA	znanstveni (stručni) savjet
scientific guidelines		znanstvene smjernice
skin blanching test		ispitivanje izbjeljivanja kože
stand alone		samostalan (liješk)
Summary of product characteristics	SmPC	Sažetak opisa svojstava lijeka
well-established medicinal use	WEU	provjerena medicinska primjena (djelatne tvari)